FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1976 N°84

GAMMAPATHIES MONOCLONALES ET GLOMERULONEPHRITES MENBRANO - PROLIFERATIVES

THESE

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 OCTOBRE 1976
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

FRANCOISE CARLOT EPOUSE BULTE

NEE LE 25 AVRIL 1948
A CHALON SUR SAÔNE
(SAÔNE ET LOIRE)

PUBLIE PAR LE CENTRE D'EDITIONS MEDICALES UNIVERSITAIRES

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 1976 N°

GAMMAPATHIES MONOCLONALES ET GLOMERULONEPHRITES MENBRANO - PROLIFERATIVES

THESE

PRESENTEE A LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 OCTOBRE 1976
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

FRANCOISE CARLOT EPOUSE BULTE

NEE LE 25 AVRIL 1948
A CHALON SUR SAÔNE
(SAÔNE ET LOIRE)

PUBLIE PAR LE CENTRE D'EDITIONS MEDICALES UNIVERSITAIRES

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen

M. A. MARIN : Assesseur

M. R. PUTELAT : Assesseur

M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire

M. F. BARON : Professeur honoraire

Mle G. PALLOT : Professeur honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire

Clinique chirurgicale : H. VIARD

Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - Gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaire

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie : J. GUERRIN

Hématologie et maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie § Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et Cardio-vasculaire : M. DAVID

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546819_0024

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

Président

Monsieur le Professeur P. CORTET

Membres

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

Monsieur le Professeur agrégé J. STRAUSS

Monsieur le Professeur agrégé G. RIFLE

Membre invité

Mademoiselle le Docteur E. JUSTRABO

A MA GRAND MERE, A FEU MON GRAND-PERE

AVEC TOUTE MA RECONNAISSANCE ET MON PROFOND RESPECT

A MON MARI ET MA FILLE CAROLINE

A MON FRERE BERNARD

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A notre président de thèse

Monsieur le PROFESSEUR CORTET

Notre séjour dans son service est un excellent souvenir.
Nous le remercions de son enseignement si vivant, enrichi de mille anecdotes.
Il nous a fait l'honneur de bien vouloir présider notre thèse qu'il en soit chaleureusement remercié.

A Monsieur le PROFESSEUR TRAEGER

Nous avons eu la chance de bénéficier de sa riche expérience et sa personnalité nous a inspiré une grande admiration.
Nous espèrons conserver longtemps le privilège de nous enrichir au sein de son équipe
Il a bien voulu venir juger notre travail, nous en sommes très honorée.

A Monsieur le Professeur STRAUSS

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail
Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur RIFLE

Que son enthousiasme et sa simplicité sont des qualités ô combien appréciées de tout son entourage
Avec une grande patience et disponibilité il nous a guidé dans ce travail
Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement

Au Docteur E. JUSTRABO

Nous la remercions pour sa gentillesse de nous avoir confié ses documents histologiques.

A Monsieur le Professeur F. MARTIN

dont nous regrettons l'absence aujourd'hui

A Monsieur le Professeur CREYSSEL et ses collaborateurs qui nous ont chaleureusement accueillis dans leur laboratoire

A Madame le Docteur S. COLON
Au Docteur F. C. BERTHOUX

Avec mes remerciements.

Aux Médecins de l'Hopital de Paray-le-Monial
en particulier aux Docteurs DRAPIER et PAUCHARD

Avec mes remerciements et mon bon souvenir.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION P. 1

PREMIERE PARTIE : P. 3

CHAPITRE I

LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES : P. 5

- A) Définition
- B) Essai de classification

CHAPITRE II P. 10

LESIONS RENALES ET GAMMAPATHIES MONOCLONALES - DONNEES DE LA LITTERATURE P. 11

- A) Etude clinique
- B) Etude anatomo-pathologique
- C) Essai de pathogénie

DEUXIEME PARTIE : P. 23

CHAPITRE I

LE SYSTEME COMPLEMENT ET PROPERDINE P. 25

CHAPITRE II P. 30

COMPLEMENT ET GLOMERULO-NEPHRITE MEMBRANO-PROLIFERATIVE P. 31

- A) Signes cliniques des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives
- B) Aspects histologiques des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives
- C) Complément et glomérulo-néphrites membrano-prolifératives

TROISIEME PARTIE : P. 36

CHAPITRE I

OBSERVATIONS P. 37

CHAPITRE II

COMMENTAIRES - ESSAI DE PATHOGENIE P. 59

- A) Glomérulo-néphrite par anticorps anti-membrane basale
- B) Glomérulo-néphrite par immuns complexes
  - a) Activité anticorps des immunoglobulines monoclonales
  - b) Recherche d'immuns complexes circulant
- C) Immunoglobuline monoclonale et activité C_3Nef

CONCLUSIONS P. 66

BIBLIOGRAPHIE P. 68

INTRODUCTION

La fréquente réalisation de l'électrophorèse des protéines sériques révèle l'existence d'un pic à base étroite en position β ou γ, évoquant un constituant monoclonal dans un certain nombre de maladies recouvrant les divers domaines de la médecine interne.

- Dans certains cas cette anomalie biologique est révélatrice d'une maladie de KAHLER, quelquefois d'une maladie de WALDENSTRÖM ou d'un autre syndrome immuno-prolifératif.

- Quelquefois, la gammapathie monoclonale paraît isolée.

- Dans de nombreux autres cas enfin, elle est "associée" à certaines conditions pathologiques dont les plus fréquentes sont les cancers, les infections chroniques, les maladies auto-immunes, les déficits immunitaires - "l'association" gammapathie monoclonale - amylose constituant un cadre particulier -

Dans tous ces derniers cas, les liens éventuels unissant l'affection clinique et la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale sont encore incertains.

L'association gammapathie monoclonale - atteinte rénale a été observée depuis longtemps au cours de la maladie de WALDENSTRÖM et du myélome surtout, cette atteinte venant au deuxième rang des facteurs de léthalité de cette maladie, selon MILNE (59). Il s'agit classiquement d'une atteinte tubulo-interstitielle. Les atteintes glomérulaires sont plus rares : les premiers cas ont été publiés autour des années 1960.

Depuis les travaux de DIXON (22), la pathogénie de ces rares cas d'atteintes glomérulaires révélés par les études histologiques a été envisagée.

Les auteurs ont cherché à démontrer s'il existe une relation entre la gammapathie et l'atteinte glomérulaire.

Nous nous proposons à notre tour l'étude de trois observations :

- Une confiée par le Professeur RIFLE (Unité de Néphrologie, Hôpital du BOCAGE - DIJON) ;

- Les deux autres confiées par le Professeur TRAEGER (Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques, Hôpital Edouard HERRIOT - LYON).

"associant" : gammapathie monoclonale - affection rénale du type glomérulo-néphrite membrano-prolifération, en tentant d'établir s'il s'agit-là d'une association fortuite ou s'il existe une relation entre l'anomalie biologique et les lésions de glomérulo-néphrite.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

LES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

RAPPEL SUR LES

GAMMAPATHIES MONOCLONALES

A) Définition :

Il s'agit de la synthèse par un clone cellulaire de la lignée lymphocytaire B d'immunoglobulines possédant toutes la même chaîne lourde et la même chaîne légère.

Le caractère monoclonal de cette sécrétion est confirmé par l'immuno-électrophorèse de ses protéines sériques avec des anti-sérums spécifiques des diverses chaînes lourdes et légères, voire plus récemment par examen en immunofluorescence des cellules lymphoïdes en cause.

B) Essai de la classification :

La signification d'une gammapathie monoclonale peut s'envisager sous trois rubriques avec prudence du fait de la persistance de nombreuses inconnues, quant "aux primum movens" initiant les désordres immunitaires :

- gammapathies monoclonales et syndromes immuno-prolifératifs,
- gammapathies monoclonales bénignes "associées",
- gammapathies monoclonales bénignes isolées.

1) Gammapathies monoclonales et syndromes immuno-prolifératifs :

Un schéma emprunté à SELIGMANN M (77) permet de situer la survenue des principales gammapathies monoclonales malignes selon les stades de maturation des cellules de la série lymphocytaire B, la sécrétion d'immunoglobuline monoclonale, en quantité et qualité, dépendant du degré de différenciation des cellules du clone proliférant.

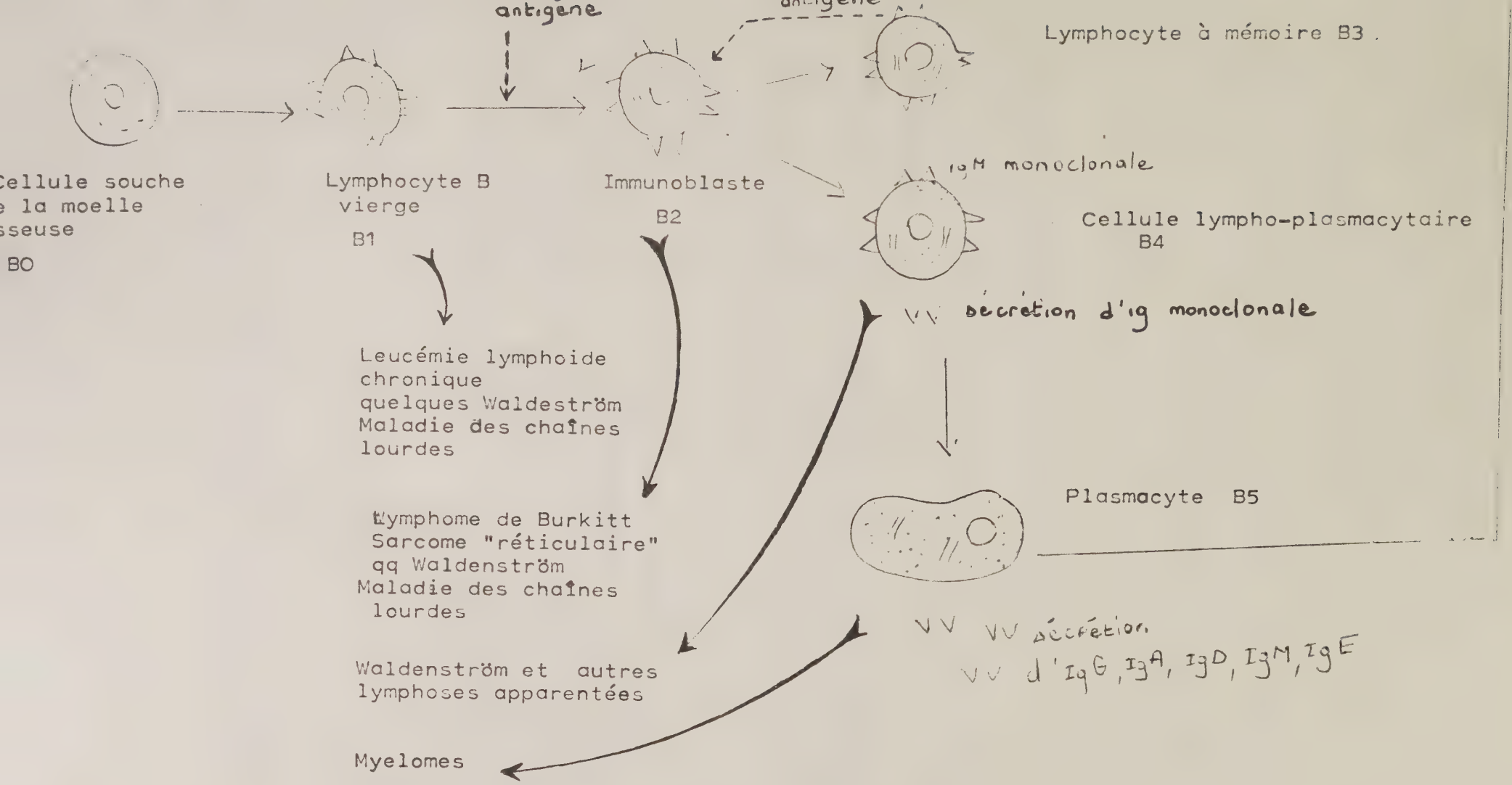

antigène
antigène
Lymphocyte à mémoire B3.
Cellule souche
e la moelle
sseuse
BO
Lymphocyte B
vierge
B1
Immunoblaste
B2
IgM monoclonale
Cellule lympho-plasmacytaire
B4
VV sécrétion d'ig monoclonale
Leucémie lymphoide
chronique
quelques Waldeström
Maladie des chaînes
lourdes
Lymphome de Burkitt
Sarcome "réticulaire"
qq Waldenström
Maladie des chaînes
lourdes
Plasmacyte B5
VV VV sécrétion
VV d'IgG, IgA, IgD, IgM, IgE
Waldenström et autres
lymphoses apparentées
Myelomes

FIGURE I

La qualité de l'immunoglobuline monoclonale synthétisée est, selon les cas (77) :

Maladies	stade de différenciation du clone malin et immunoglobuline sécrétée	
	en général	rarement
Leucémie lymphoïde chronique "Lymphoses" bien différenciées	B_1 - M + D > M > G > A	$B_1 \cdots B_4$
Waldenström	$B_1 \cdots B_5$ - M + D > M	$B_1 \cdots B_5$ G ou A
"Lymphoses" peu différenciées Lymphome de Burkitt	B_2 - M > G	
maladies des chaînes lourdes	$B_1 \cdots B_5$ - α > γ > γ	γ
myélome multiple	B_5 - G > A > D > E	B_5 M

TABLEAU N° 1

De nouvelles découvertes en biologie cellulaire, en particulier les études en immunofluorescence des lymphocytes, modifieront peut-être ces données.

2) Gammapathies monoclonales bénignes "associées" :

Cette association recouvre une grande partie de la médecine interne, et les liens de cause à effet entre l'anomalie biologique et la maladie sont incertains.

a) L'association gammapathies monoclonales et cancers : (autres que les syndromes immuno-prolifératifs), a été souvent étudiée :

- ainsi la découverte d'une immunoglobuline monoclonale est statistiquement plus fréquente au cours des cancers recto-sigmoïdiens, de la prostate et de la vésicule biliaire (41).

Cette association avec les cancers est jugée plus ou moins significative quant à sa fréquence selon les populations choisies :

* population de gammapathies : sur 806 gammapathies d'USSERMANN (42) : 128 gammapathies + cancer, soit 16,8 % ;

* population de cancéreux : 5066 cancéreux de l'étude de MIGGLIORE et ALEXANIAN (58) : 55 gammapathies monoclonales, soit 0,65 %.

- Les liens pathogéniques sont incertains :

* L'immunoglobuline monoclonale a été mise en évidence dans les plasmocytes péritumoraux (58).

* WILLIAMS (94) ne peut vérifier l'hypothèse que la globuline onoclonale a une fonction anticorps dirigée contre un antigène tumoral.

* Le cancer et la gammapathie sont-ils deux images d'un déréglement immunitaire peut-être lié à l'âge, responsable du trouble de la synthèse globulinique et de la division cellulaire ?

* L'infection chronique ne peut-elle pas être le lit à la fois du cancer et de la gammapathie ?

b) Les associations :

- Immunoglobuline monoclonale - maladie auto-immune, tel syndrome de SJÖGREN (73) ;

- Immunoglobuline monoclonale - infections chroniques (48) (53) et infections aiguës (50).

- Immunoglobuline monoclonale - déficits immunitaires, tel syndrome d'ALDRICH (20).

Ces associations ont aussi été observées en clinique et rapportées sans que le lien pathogénique soit bien établi.

Dans tous les cas, y compris lors des associations : immunoglobuline monoclonale - cancer, certaines caractéristiques biologiques plaident en faveur de la bénignité de la gammapathie (18).

- concentration modérée du constituant monoclonal inférieur à 2 g/100 ml ;

- quantitativement caractère stable ou régressif de ce constituant ;

- dosages quantitatifs des autres immunoglobulines normaux ;

- prédominance de l'isotypie gamma G.

Des études plus récentes (25) apportent d'autres caractères distinctifs :

- nombre des lymphocytes B à immunoglobuline de surface normale, diminué dans les myélomes - non diminué au cours des gammapathies monoclonales bénignes.

3) Il est enfin des cas où la gammapathie paraît isolée (90) :

Cette anomalie s'observe avec prédilection chez des sujets âgés (16) sa signification est incertaine. Selon SELIGMANN(77), il pourrait s'agir d'un état pré-néoplasique correspondant à une première agression antigénique ; un deuxième stimulus dit "oncogénique" pouvant survenir longtemps après et maligniser le clone.

4) L'association immunoglobuline monoclonale - amylose (28), constitue un cadre de discussion particulier depuis les études structurales de GLENNER (30) qui ont confirmé, dans la majorité des cas d'amylose, la nature immunoglobulinique des fibrilles amyloïdes. Nous en reparlerons.

CHAPITRE II

ESIONS RENALES ET GAMMAPATHIES MONOCLONALES

DONNEES DE LA LITTERATURE

DONNEES DE LA LITTERATURE

A) Sur le plan clinique, l'atteinte rénale se manifeste :

1) Au cours des myélomes :

a) Par une protéinurie, dans 60 à 80 % des cas selon les auteurs : 64 % pour GAUCHIE (15).

Cette protéinurie est constituée :

- soit de protéines de BENCE JONES, qui sont des chaînes légères synthétisées en excès et éliminées par le rein (35) ; il faut, à ce propos, noter que sa présence ne signifie pas à elle seule lésion glomérulaire organique car, de poids moléculaire = 22 000, ces protéines filtrent aisément même à travers un glomérule sain ;

- soit passage de l'immunoglobuline en entier dans les urines ;

- soit l'immunoglobuline monoclonale plus protéinurie de type glomérulaire ;

- soit seulement fractions protéiques normales α ou βglobulines identiques à celles de certaines atteintes tubulo-interstitielles chroniques.

b) Une insuffisance rénale survient dans 50 à 60 % des cas, dans l'évolution des myélomes, d'après BAYRS et ISSERMAN (9).(67)

- En général, sur un mode chronique sans oedème ni hypertension artérielle ;

- De rares formes ayant l'aspect d'une néphropathie subaiguë maligne, ont été décrites (20)(27), évoluant sans rémission en quelques mois jusqu'à la mort ;

- Une forme classique mais relativement rare est l'insuffisance rénale aiguë anurique, révélatrice du myélome après urographie intra-veineuse par précipitation probable de l'immunoglobuline monoclonale au contact du produit iodé, favorisée par la restriction hydrique imposée aux malades pour cet examen.

c) A côté de ces manifestations en existent d'autres moins fréquentes :

- Un syndrome néphrotique traduisant souvent l'existence d'une amylose rénale ;

- Des pyélonéphrites à rechutes du fait de leur grande susceptibilité aux infections secondaires à la diminution des immunoglobulines normales ;

- Des manifestations rénales d'hypercalcémie : néphrocalcinose, rapportées par HARVEY (39). En fait, pour la plupart des auteurs, cette hypercalcémie n'aurait qu'un rôle négligeable dans la génèse de l'insuffisance rénale des myélomes ;

- Des atteintes tubulaires chroniques réalisant soit un syndrome de FANCONI (6), soit une acidose tubulaire.

2) Au cours des gammapathies monoclonales non myélomateuses :

- Au cours de la maladie de WALDENSTROM, l'atteinte rénale est plus rare : 20 à 35 % des cas selon ARGANI (5). Elle se traduit alors :

* soit par une protéinurie isolée,

* soit par une protéinurie avec insuffisance rénale.

- Quatre cas de gammapathie monoclonale isolée sont rapportés par JANSEN et WÜK (43) : deux présentent un syndrome néphrotique, les deux autres une protéinurie et une insuffisance rénale.

- Une étude de P.VERROUST porte sur un ensemble de gammapathies dont 13 cryoglobulinémies mixtes (IgG - IgM) qui sont à la limite de notre sujet, le constituent IgM de la cryoglobuline étant le plus souvent monoclonal (54).

Dans cette étude de P.VERROUST (89) :
Tous ont une atteinte rénale :

a) Parmi les 7 cas de gammapathie monoclonale IgG ou IgA non myélomateuse, tous ont une protéinurie associée, dans 6 cas, à une insuffisance rénale.

b) Parmi les 20 cas de WALDENSTROM ou gammapathie monoclonale à IgM, l'atteinte rénale se manifeste :

* dans 7 cas par une protéinurie supérieure à 2 g/24 H ; 2 ont, en outre, un syndrome néphrotique.

* dans 7 cas par une insuffisance rénale.

* les autres ont une protéinurie dans les limites du taux physiologique.

c) Parmi les 13 cryoglobulinémies mixtes IgG - IgM, 4 présentent une insuffisance rénale aiguë au moment où est découverte la maladie, 3 une néphropathie chronique, chez les 7 autres, l'atteinte rénale n'a été découverte qu'à l'histologie faite à titre systématique.

B) Sur le plan Anatomo-pathologique :

1) Au cours du myélome :

a) Les lésions tubulaires représentent les lésions les plus classiques :

- Présence de cylindres de grande taille, éosinophiles, obstruant quelquefois la lumière tubulaire, souvent présentant une structure lamellaire pour certains (19), ayant les mêmes réactions histo-chimiques, même immunofluorescence après préparation à la Thioflavine T que l'amylose.

- Au contact de ces cylindres, cellules plasmodiales qui, d'après ALLEN (2), seraient de nature épithéliale.

b) L'interstitium peut être fibrosé avec infiltration inflammatoire mais, en règle générale, ces lésions restent localisées et peu importantes.

c) D'autres lésions plus rares, ont été rencontrées :

- Ainsi des cristaux protéiques : soit dans la lumière tubulaire au contact ou au sein même des cylindres ; soit dans les cellules épithéliales tubulaires (une étude en immunofluorescence de ROSSMAN (74) montre que les cristaux contiennent l'immunoglobuline monoclonale).

- Des lésions d'amylose rénale : GAUCHIE (15) : 2 cas sur 58 autopsies. 10 % des cas selon ZLOTNICK A. (95).

d) Les atteintes glomérulaires ont toujours été considérées comme rares et même infirmées par certains : HAMBURGER (38), en dehors des cas avec amylose. (91)

- Cependant, SANCHEZ LM (78) VASSAR PS (87) décrivent un épaississement de la membrane basale des anses capillaires du floculus.

- KOBERNICK (45), sur une étude de 16 cas de myélome constate, autre l'épaississement des parois glomérulaires, une hyalinose inter-capillaire évoquant une glomérulosclérose diabétique.

- A leur tour, BOULET (13) LARCAN (52) décrivent un épaississement de la membrane basale des capillaires glomérulaires, mais leurs études n'ont été faites qu'en microscopie optique.

- FISHER (24) complète les données par une étude en microscopie électronique : il constate, dans 7 cas de myélome, des altérations focales du mésangium qui est hypertrophié et contient des granulations denses avec épaississement de la membrane basale ; les cellules épithéliales avaient, en microscopie électronique, un aspect particulier avec cytoplasme important et fusion des pédicelles.

- BARR (8), pour la première fois, observe de volumineux dépôts endomembraneux, éosinophiles, dans un cas de myélome 7 S.

- Des dépôts identiques sont observés par ABRAHAMS (1), en 1966 : dépôts sous-endothéliaux d'un matériel plus grossier et plus granuleux que la membrane basale, alors que les cellules endothéliales sont elles-mêmes normales.

- Un an plus tard, FRIES, TRAEGER et ses collaborateurs (26), ont fait une étude ultra-structurale des lésions glomérulaires dans un cas de myélome 7 S.

* En microscopie optique, les lésions glomérulaires étaient très importantes. Dans tous les glomérules existent des dépôts homogènes, acidophiles, rouge à l'azan, PAS +, ne donnant pas de métachromasie au cristal violet et ayant un aspect normal en lumière polarisée sur le rouge congo, ce qui exclue leur nature amyloïde. Ils sont situés sur le versant endothélial de la membrane basale ; il n'existe pas de prolifération cellulaire associée, les cellules endothéliales étant quelquefois nécrosées.

* En microscopie électronique : dépôts très volumineux obstruant la lumière des capillaires ; membrane basale très altérée ou bien existence de dépôts au sein de cette membrane basale ou sur le versant externe. Ces dépôts avaient un aspect dense, granuleux, semblable à la substance fibrinoïde mais, en aucun cas, un aspect fibrillaire suggérant leur nature amyloïde n'a été observé.

2) Au cours des gammapathies monoclonales non myélomateuses :

- Dans la maladie de WALDENSTROM, les lésions tubulaires ressemblent à celles rencontrées au cours du myélome mais sont moins intenses ; les lésions interstitielles caractéristiques sont constituées d'infiltrats de cellules mononucléées tantôt lymphocytaires, tantôt plasmocytaires.

Les lésions glomérulaires sont plus fréquentes que dans le myélome : elles correspondent à des aspects de glomérulosclérose (51). ARGANI trouve, dans un cas de WALDENSTROM, des dépôts denses, PAS +, dans la lumière des anses capillaires glomérulaires (5).

- Les quatre cas de gammapathie monoclonale "isolée" de JENSEN et WÜK (43) présentent une atteinte glomérulaire :

* extramembraneuse,
* lobulaire,
* "glomérulo-néphrite chronique prolifération",
* glomérulo-néphrite à lésion minime.

- Les trois lésions glomérulaires caractéristiques trouvées dans l'étude de P. VERROUST (88) sont :

- La présence de cristaux dans les cellules endothéliales,
- L'amylose,
- Les dépôts d'immunoglobuline dont les caractères tinctoriaux et immuno-chimiques sont résumés dans le tableau suivant:

	Gammapathies IgG non myelomateuses	WALDENSTROM	Cryoglobulinémies mixtes IgG-IgM
Hématéine Eosine	Rose vif	Rose vif	Rose vif
Trichrome au vert lumière	Rouge	Rouge ou vert	Rouge ou vert
PAS	Jaune	Pourpre	Pourpre
Réticuline	Non fribillaire	Non fribillaire	Non fibrillaire
Violet cristal	Pas de métachromasie	Pas de métachromasie	Pas de métachromasie
Rouge congo	Rose pâle Pas de biréfringence	Rose pâle Pas de biréfringence	Rose pâle Pas de biréfringence
Thioflavine T	Vert	Vert	Vert
Hématoxyline phosphotungstique de Mallory	Non coloré	Non coloré	Non coloré
Sérum anti-IgG	+	-	+
Sérum Anti-IgM	-	+	+
Sérum anti-BIC	-	-	+
Sérum anti-IgA	-	-	+

TABLEAU N° 2

• Ces dépôts sont de siège inter-membrano-endothélial.

• L'immunoglobuline ou les immunoglobulines constituant ces dépôts étaient de même nature que l'immunoglobuline monoclonale sérique ou que les immunoglobulines constituant les cryoglobulines.

• Dans deux cas : un cas de gammapathie monoclonale non myélomateuse et un cas de cryoglobulinémie mixte IgG - IgM, les dépôts vus en microscopie électronique avaient une structure fibrillaire.

Deux groupes de malades furent individualisés selon que les dépôts étaient isolés ou associés à d'autres lésions :

- Dépôts isolés sans prolifération cellulaire dans 8 cas dont 7 maladies de WALDENSTROM et un cas de gammapathie monoclonale à immunoglobuline A.

- Dépôts associés à d'autres lésions :

* soit à une prolifération endocapillaire et à une infiltration de polynucléaires, dans 4 cas :

- 2 cas de cryoglobulinémie mixte IgG - IgM

- 1 cas de gammapathie monoclonale IgG

- 1 cas de myélome à IgA

* soit lésions complexes chez des malades présentant une cryoglobulinémie mixte ancienne :

- aspect de glomérulo-néphrite membrano-proliférative chez deux d'entre eux ;

- lésions prolifératives focales chez quatre d'entre eux ;

- lésions de la membrane basale plus prolifération endo et extracapillaire : un cas.

C) Mécanisme pathogénique des lésions glomérulaires selon les types de maladies :

1) Au cours des myélomes :

Les lésions glomérulaires observées au cours des myélomes ont reçu peu d'interprétation en dehors des cas d'amylose : la relation amylose - gammapathie monoclonale a d'ailleurs été souvent envisagée (28) et même certains auteurs soutiennent que la presque totalité des amyloses primitives et des myélomes serait l'expression d'une même anomalie clonale (71)

Sans aller jusqu'à cette affirmation, GLENNER (30), reprenant plusieurs études chimiques et immuno-chimiques quant aux rapports fibrille - amyloïde - chaînes légères λ et K de BENCE JONES, démontre qu'une fibrille amyloïde peut avoir comme constituant principal soit un fragment amino-terminal d'une chaîne polypeptidique ; soit une chaîne polypeptidique légère intacte d'une immunoglobuline ; soit à la fois une chaîne légère intacte et son fragment aminé terminal. De là, il était possible de considérer que la fibrille amyloïde pourrait être formée dans ces cas, par digestion protéolytique d'une chaîne légère monoclonale.

Ainsi GLENNER a pu montrer, in-vitro, utilisant des enzymes protéolytiques, que la capacité à former des fibrilles composées d'une protéine ayant, comme celle de la fibrille amyloïde, une structure en feuillet β, à l'analyse cristallographique aux Rayons X, est inhérente à la structure primaire de la région variable de certaines chaînes légères d'immunoglobuline.

Le ou les phénomènes initiaux engendrant la formation excessive ou inapropriée de ces fragments de chaînes légères, relèvent encore d'un domaine incertain :

- facteur génétique ?
- stimulation antigènique permanente ?
- dérèglement immunitaire portant sur les lymphocytes T ?

2) Dans la maladie de WALDENSTROM (89) :

Les données cliniques comme celles des études en microscopie optique et immunofluorescence ont évoqué que ces lésions ne témoignaient pas d'un conflit immunologique. Le dépôt passif de l'immunoglobuline M circulant dans les glomérules rénaux est suggéré, lié à l'hyperviscosité sanguine souvent rencontrée dans cette maladie.

Des travaux d'autres auteurs (57) étudiant le devenir des immunoglobulines agrégées par le chaud, injectées par voie intra-veineuse, allèrent dans ce sens. Cependant, il est maintenant montré, depuis des études sur les protéines myélomateuses que les IgA_1 ; IgA_2 ; IgG_1 ; IgG_2 ; IgG_3 agrégées (34) - IgE agrégées (41) sont assimilables à des immuns complexes et activent certaines protéines du système complémentaire, donc delà seraient susceptibles d'entraîner des lésions glomérulaires rénales.

ORLANDO J. et ses collaborateurs (65) rapportent aussi le cas d'une maladie de WALDENSTROM avec atteinte glomérulaire (dépôts denses au sein des membranes basales), où un mécanisme à médiation immunologique semble être en cause :

- L'examen en immunofluorescence révèle des dépôts d'IgG, d'IgM et de C_3 ;

- Une hypocomplémentémie portant sur C_4 et C_3 est notée pendant l'arrêt du traitement.

Deux constituants monoclonaux : une IgM - K et une IgG - K sont présents dans le sérum. Plusieurs études des fractions obtenues après passage sur colonne de séphadex G-200 ont été réalisées :

- L'IgG - K est sous forme agrégée (sédimentation à 19 S) ;

- L'IgM - K présente sous forme agrégée également, active le C_4 ;

- Aucune activité anticorps de l'un et l'autre des constituants monoclonaux n'a pu être décelée ;

- Aucune activité auto-anticorps n'a pu l'être non plus : l'IgM n'est pas complexée à l'IgG ou vice versa ;

- L'hypothèse d'immuns complexes X, cause des lésions, n'a pu être confirmée.

3) La pathogénie des lésions glomérulaires au cours de gammapathies monoclonales "isolées" :

Elle a été étudiée par JENSEN et WIIK (43) dans quatre cas :

- La recherche d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire circulant par immunofluorescence a été négative ;

- La migration de l'immunoglobuline monoclonale en électrophorèse a montré qu'elle n'est pas sous forme agrégée ;

- La recherche de cryoglobulinémie et d'anticorps antinucléaires a été négative ;

- Le M component n'a pas d'activité antiglobuline ; la recherche d'une éventuelle autre activité anticorps de ce constituant et celles d'immuns complexes circulant n'ont pas été faites.

La relation entre la gammapathie et l'atteinte glomérulaire n'a donc pas pu être établie.

4) Les lésions glomérulaires observées au cours des cryoglobulinémies mixtes IgG - IgM (89) :

Elles ont été trouvées proches de celles observées au cours d'affections liées au dépôt de complexe antigène - anticorps, en particulier proches de certaines néphropathies lupiques dans lesquelles l'intervention de tels complexes est démontrée.

Il est d'ailleurs admis que les cryoglobulines mixtes sont assimilables à des complexes immuns (44) et de plus, dans les observations de MELTZER (54), outre l'existence dans le sérum d'une activité anti-IgG décelée par la réaction du latex, la séparation des deux composants de la cryoglobuline montrait que l'IgM se comportait comme un anticorps anti-IgG.

Mais comme l'écrivent P. VERROUST et L. MOREL-MAROGER (60) dans leurs études, seule la démonstration que les IgM éluées à partir du rein avaient une activité anti-IgG, aurait permis d'affirmer la responsabilité de la cryoglobuline dans la génèse de la glomérulonéphrite.

Bien que des inconnues persistaient, ces différents travaux, du moins pour ce qui est des plus récents, ont pu contribuer à l'approche de la mise en évidence du caractère à médiation immunologique de ces atteintes glomérulaires.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I

LE SYSTEME COMPLEMENT ET PROPERDINE

LE SYSTEME COMPLEMENT

ET PROPERDINE

A) Le système complément :

La connaissance des diverses protéines du système complément et leur action séquentielle ont beaucoup progressé depuis les travaux de MULLER - EBERHARD (61).

Le système complément est composé de 11 protéines plasmatiques thermolabiles qui sont dans l'ordre d'activation :

$C_1q - C_1r - C_1s$: unité de reconnaissance

$C_4 - C_2 - C_3$: unité d'activation

$C_5 - C_6 - C_7 - C_8 - C_9$: unité d'attaque

L'activation du système complément a été le plus souvent étudiée par la capacité d'hémolyser les érythrocytes de mouton sensibilisés par un anticorps hémolytique ; ce phénomène correspond à un ensemble de réactions séquentielles dont chaque maillon aboutit à la formation d'une activité enzymatique qui, à son tour, induit la séquence suivante, la dernière étape aboutissant à l'élimination de l'antigène en cause.

Cette activation commence dès que le complexe antigène-anticorps est constitué (62), cet antigène pouvant être un globule rouge, un polynucléaire, une bactérie, alors que l'anticorps est une immunoglobuline de classe IgG - IgG_1 - IgG_2 - IgG_3 -

Le complément ne se fixe pas uniquement sur des cellules étrangères mais aussi sur des complexes antigène - anticorps qui se sont formés par exemple, à la surface des propres hématies d'un sujet (dans certaines anémies hémolytiques auto-immunes) ou sur des immuns complexes qui se déposent dans les parois des vaisseaux ainsi, comme dans notre étude au niveau glomérulaire.

Seuls les anticorps de classe FgM - IgG_1 - IgG_2 - IgG_3 ont, sur leur fragment FC un site récepteur pour le C_1q. La combinaison anticorps-antigène modifierait la conformation du fragment FC et dégagerait le site de fixation du complément.

B) Le système properdine :

Ce système a été identifié dès 1954 par PILLEMER (72) et son équipe. Il avait été défini comme un groupe de protéines du sérum capable d'inter-réagir avec le zymosan et divers polysaccharides pour consommer le C_3.

Ils voyaient dans ce système un facteur d'immunité non spécifique chargé de tuer certaines bactéries Gram négatif, certains virus, et capables aussi de lyser des érythrocytes de sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Ce système comportait 3 protéines : la properdine, les facteurs A et B, assimilés au C_2 et C_4. Son action nécessitait la présence d'ions Mg++.

- En 1959, PENSKY et ses collaborateurs (68) purifient la properdine et montrent que le facteur A n'est pas du C_4. Des études récentes montrent que le facteur A du système properdine est identique au C_3 (76).

- En 1968, GEWURTZ et ses collaborateurs montrent la déplétion préférentielle des derniers composants du système complémentaire dans un sérum incubé avec des extraits de levure ou des endotoxines de bactéries Gram négatif (29)

- De même, en 1969, OSLER-OLIVEIRA, SHIN-SANDBERG (66) montrent que les anticorps γ_1 7 S de cobaye, sous forme d'immuns complexes fortement agrégés, peuvent consommer les composants terminaux du complément, apparemment sans utiliser les composants initiaux $C_1 - C_4 - C_2$.

A ce stade, ces auteurs pensent que ces complexes activent un enzyme présent dans le sérum à étudier, lequel enzyme serait capable de cliver le C_3.

- MULLER EBERHARD (64), étudiant l'activation du C_3 de sérum humain par le venin de cobra, montre que le facteur de venin de cobra (CoF) se complexe en présence d'ions Mg++ à une protéine sérique qu'il appelle C_3 proactivateur (C_3PA).

Cette protéine fut isolée (33) : c'est une globuline de mobilité β_1 de poids moléculaire = 80 000 et de constante de sédimentation 7 S.

A l'idée que le CoF ne devait pas être la seule substance capable d'activer le C_3PA, ces auteurs ont utilisé l'action sur C_3PA de substances connues pour provoquer la formation d'anaphylatoxines telles que les parois de levure, l'insuline, un certain nombre de polyosides ou lipopolyosides d'origine bactérienne ou végétale. Ces produits activent le C_3PA au sein du sérum humain en le clivant en un petit fragment mineur non actif et en un fragment plus gros pouvant à son tour cliver le C_3 en C_3b et en anaphylatoxine C_3a.

A l'inverse, tous les produits ne sont pas actifs sur le C_3PA purifié : cela suppose l'intervention d'une autre substance du sérum appelée C_3PA convertase : C_3PA ase.

Cette substance fut étudiée et isolée par les mêmes auteurs : c'est une α globuline 3 S de poids moléculaire = 35 000, qui serait, elle aussi, dans le plasma sous forme inactivée. Elle nécessite pour agir sur C_3PA, du Mg++ et un fragment dérivé du C_3 qui ressemble, sur le plan antigénique et physico-chimique, au C_3b (34). Ce C_3b exerce donc une action de feed-back sur l'activation du C_3PA.

- GOTZE (34) étudie aussi l'activité des différentes immunoglobulines du myélome, agrégées ou non par la BDB : les immunoglobulines A_1 et immunoglobulines A_2 agrégées sont très actives sur la C_3PA ase. De même les immunoglobulines G_1 - immunoglobulines G_2 - immunoglobulines G_3 agrégées.

A l'inverse, les immunoglobulines G_4, sauf le groupe de KUNKEL (47) n'ont pas d'action ; le site réactif serait situé sur la portion FC des immunoglobulines, alors que pour les anticorps $\gamma 1$ 7 S de cobaye, le site serait situé sur le fragment $F(ab')_2$ de l'immunoglobuline.

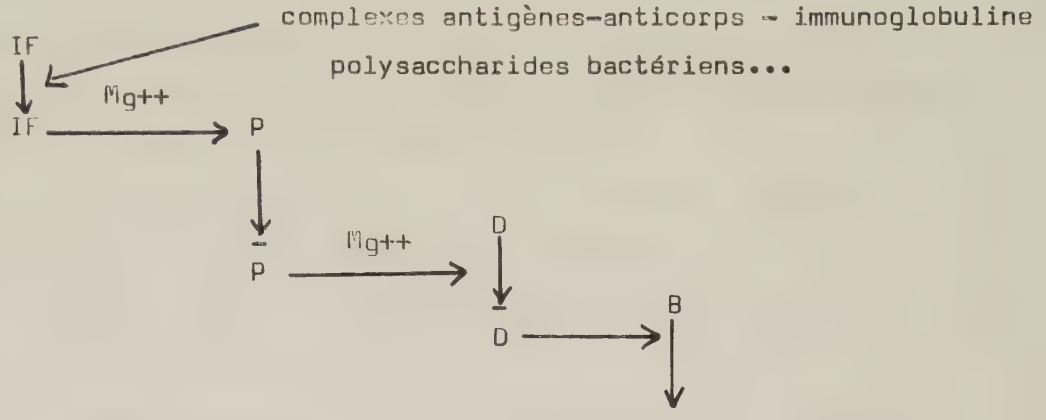
L'activité des immunoglobulines E myélomateuses (41) agrégées a aussi été étudiée. Le site responsable serait également sur FC.

Ainsi donc,, la voie de la properdine serait constituée :

- de la properdine elle-même ;
- du facteur D ou C_3PA convertase
- du facteur B ou C_3PA ;

- du facteur A ou C_3b ;

- d'un facteur d'initiation IF (86) ; la séquence d'activation pourrait se schématiser ainsi (12).



- un autre facteur clivant le C_3 fut trouvé par SPITZER (82) en 1969 dans les sérums de malades atteints de glomérulonéphrite mésangio-proliférative. Ce facteur fut désigné sous le nom de facteur néphrétique. Nous y reviendrons.

C) Intervention du complément dans le mécanisme de certaines néphropathies :

Deux ordres de données argumentent cette intervention :

1) L'examen en immunofluorescence de fragments de rein de malades atteints de glomérulonéphrite révèle la présence de complément. Quatre variantes de dépôts sont retenues (62) :

- présence de composants précoces et tardifs associés à des immunoglobulines, en dépôts linéaires ou granuleux ;

- présence de C_3 et autres composants tardifs associés à la properdine sans immunoglobuline ;

- dépôts granuleux de C_3 et composants tardifs associés à la présence d'immunoglobulines ;

- dépôts linéaires d'immunoglobulines sans composant du complément.

2) D'autre part, la concentration sanguine de protéines complémentaires est diminuée. Ce phénomène est observé :

- et dans toutes les glomérulonéphrites immunes expérimentales qu'elles soient antéro ou hétéro immunes - par anticorps antireins ou par immuns complexes circulants (7).

- et chez un grand nombre de malades présentant des lésions de glomérulonéphrite - cette hypocomplémentémie pouvant être de mécanisme différent (3) (49).

CHAPITRE II

COMPLEMENT ET

GLOMERULO-NEPHRITE MEMBRANO-PROLIFERATIVE

COMPLEMENT ET

GLOMERULO-NEPHRITES MEMBRANO-PROLIFERATIVES

En 1965, deux équipes de chercheurs travaillant séparément (32), (93), ont isolé un groupe de glomérulo-néphrites d'évolution chronique, caractérisé par une baisse persistante du C_3 sérique et de l'activité hémolytique globale du sérum, qu'ils ont appelé respectivement glomérulo-néphrite hypocomplémentaire et glomérulo-néphrite progressive de l'enfant.

A) Signes cliniques des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives (23) :

Les glomérulo-néphrites membrano-prolifératives représentent 20 % des formes de glomérulo-néphrite de l'enfant.

Les circonstances de découverte sont variables : oedème, protéinurie, hématurie macro ou microscopique, syndrome néphrotique, anémie et hypertension sont fréquentes et précoces. L'évolution sévère se fait en moyenne de cinq à quinze ans chez l'enfant, et de trois à sept ans chez l'adulte vers l'insuffisance rénale chronique (23).

B) Aspects histologiques des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives :

Cette forme de glomérulo-néphrite a été appelée différemment selon les auteurs : pariéto proliférative - mésangio capillaire - membrano proliférative, enfin mésangio proliférative.

Quelle que soit la terminologie adoptée, il est maintenant admis que le diagnostic de glomérulo-néphrite membrano-proliférative se pose quand les lésions histologiques glomérulaires de siège diffus, associent en microscopie optique :

- une prolifération endocapillaire et, ou mésangiale, (matrice et cellules) : l'hypertrophie mésangiale étant parfois telle, qu'elle donne l'aspect de nodules centro-lobulaires d'où le nom de lobulaires donné à cette forme de glomérulo-néphrite inclue dans le groupe des glomérulo-néphrites membrano-prolifératives ;

- un épaississement de la membrane basale dû à la présence de dépôts. Deux types de glomérulo-néphrites membrano-prolifératives étant isolés selon le siège des dépôts (37) :

* Type I : glomérulo-néphrite membrano-prolifération à dépôts sous-endothéliaux : la membrane basale prenant un aspect en double contour ;

* Type II : glomérulo-néphrite membrano-prolifération à dépôts denses au sein de la membrane basale correspondant à la forme décrite par BERGER en 1962.

A ces lésions typiques s'en trouvent quelquefois d'autres associées :

- prolifération extra-capillaire ;
- dépôts mésangiaux ;
- dépôts extra-membraneux de topographie localisée.

La microscopie électronique précise les lésions de la membrane basale :

- L'aspect en double contour est dû à l'infiltration entre la lamina densa et les cellules endothéliales de matériel membranoïde d'origine mésangiale ;
- les dépôts sont denses aux électrons et constitués d'une substance amorphe ;

Les études en immunofluorescence (37), (10), (92), révèlent des dépôts surtout de C_3, associés à :

- des dépôts d'immunoglobulines qui tendent à disparaître au fur et à mesure de l'évolution ;
- d'autres fractions du système complément et properdine :
  * fractions précoces : C_1q - C_4 ;
  * fractions tardives : properdine - facteur β.
- dans certains cas, dépôts de fibrinogène ;
- quelquefois, le C_3 est seul retrouvé : la plupart de ces cas correspondrait à des dépôts denses au sein des membranes basales.

C) Complément et glomérulonéphrites membrano prolifératives :

D'après une étude de CAMERON (14), 70 % des glomérulonéphrites membrano prolifératives sont hypocomplémentaires, le terme d'hypocomplémentémie signifiant à la fois baisse du CH_{50} et du C_3 persistante.

Dans les formes hypocomplémentaires, les composants de la voie classique sont normaux ou peu abaissés, bien que PETERS (70) signale une diminution non négligeable de C_4 chez un certain nombre de malades présentant une glomérulonéphrite membrano proliférative - Les taux de properdine sont généralement très abaissés (56) ; de même les taux de C_3PA sont aussi abaissés dans la moitié des cas environ selon les auteurs.

Deux questions concernant cette sérologie ont donné lieu à de nombreuses études :

- Pourquoi y-a-t-il hypocomplémentémie persistante ?

- Quel est l'effecteur responsable chez ces malades, d'une activation par la voie alterne ?

D'après LAGRUE (49), une fuite urinaire des protéines complémentaires pourrait être responsable de l'hypocomplémentémie persistante. En fait, il fut montré par la suite, qu'il n'y a pas de relation entre l'importance de l'hypocomplémentémie et la complémenturie.

Une déficience héréditaire en l'un ou l'autre des composants du système complémentaire fut suggérée (3), ou bien un défaut de synthèse comme l'ont montré des études isotopiques (4), ou enfin, catabolisme exagéré (40).

Sans que soit apportée une réponse définitive concernant la deuxième question, des données nouvelles sont exprimées en 1969 par les études de SPITZER (82) qui démontre l'existence dans le sérum de patients atteints de glomérulonéphrite chronique hypocomplémentaire, d'un facteur anormal, thermolabile, capable en se combinant à un cofacteur thermolabile normalement présent chez le sujet sain, de cliver in vitro un C_3 sérique témoin dans des conditions définies de température, PH et concentration ionique.

Ce facteur est désigné sous le nom de facteur néphrétique ou C_3Nef. La réaction pouvant se représenter ainsi :

$$C_3Nef + Cofacteur(s) \xrightarrow{Mg++} C_3 \text{ lytic Nef} \quad \text{puis}$$

$$C_3 \text{ lytic Nef} + C_3 \longrightarrow \text{conversion de } C_3.$$

Ce C_3Nef n'est pas retrouvé dans toutes les glomérulonéphrites hypocomplémentaires (11). Beaucoup d'inconnues persistent quant à "ce" facteur.

* Site d'action du C_3Nef dans la séquence d'activation de la voie alterne :

RUDDY (75) a montré que l'action du C_3Nef sur le facteur β ne suffisait pas à former le C_3 activateur : son site d'action serait donc plus précoce.

D'après RULEY EJ (76), le Cofacteur thermolabile serait le facteur β.

Selon VALLOTO, la présence de P, C_3, C_3PA et C_3PA ase est nécessaire à l'action du C_3Nef. Ce même auteur assimile le C_3Nef au facteur d'initiation II.

* La nature du C_3Nef est encore imprécise :

PERRIN et collaborateurs isolent les "facteurs néphritiques" à partir du plasma de deux malades atteints de glomérulonéphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire et montrent que l'activité de ces facteurs est toujours associée à une fraction ne contenant que des immunoglobulines de type IgG. D'ailleurs l'immunisation d'un lapin avec cette fraction leur fournit un anti-sérum ne réagissant qu'avec les immunoglobulines de type IgG (69)

Cette observation confirme les premières études concernant la nature du C_3Nef de THOMPSON (83). Cet auteur tente d'isoler le "facteur de conversion de C_3" du sérum d'un patient atteint de glomérulonéphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire.

La chromatographie de ce sérum sur DEAE cellulose montre que "cette entité fonctionnelle" de conversion du C_3 est contenue dans le pic des immunoglobulines.

Cette fraction fut testée avec des anti-sérums spécifiques. Une forte réaction avec l'anti-immunoglobuline G_3 est observée. THOMPSON remarque aussi que la quantité d'immunoglobuline G_3 du sérum de ce malade est supérieure à la normale (84)

Mais bien que dans cette "entité fonctionnelle" de l'immunoglobuline G_3 soit constatée, cet auteur reste dans le domaine des hypothèses quant à la forme exacte sous laquelle elle se trouve - complexe immunoglobuline G_3 avec une autre protéine du sérum ?, avec un antigène exogène ou auto antigène ? -

Elle ne semble pas assez lourde pour être un agrégat d'immuno-globuline G et d'ailleurs ses effets sur le complément humain ou de cobaye sont différents de ceux des immunoglobulines G agrégées.

Les études de VALLOTO (86) donnent des résultats différents : le C_3Nef n'est pas une immunoglobuline ; il a un poids moléculaire de 150 000, une constante de sédimentation 7 S.

BERTHOUX trouve des constantes différentes : poids moléculaire = 200 000 ; 19 S, mais à l'isolement, trouve aussi de l'immunoglobuline G, un peu d'immunoglobuline A, du fait de la sédimentation : - ou constituants d'un complexe antigène-anticorps de nature exacte encore inconnue - ou immunoglobulines sous forme agrégée. (11)

* Quant au rôle du C_3Nef, plusieurs hypothèses persistent (80) :

- élément protecteur capable de maintenir un C_3 abaissé ;

- élément capable d'activer la libération d'anaphylatoxines qui faciliteraient la pénétration de complexes immuns dans la membrane basale devenue plus perméable ;

- agent causal du processus immuno-pathologique.

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Monsieur D... OBSERVATION partiellement publiée (97)

Cet homme, âgé de 61ans, n'a d'autre antécédent qu'une hospitalisation en 1971 pour troubles de la sphère digestive : le bilan est normal outre un aspect radiologique de gastrite non spécifique.

La vitesse de sédimentation est alors de :

- 2 mm à la première heure ;
- 5 mm à la deuxième heure.

En 1973, une hypertension à 200 mm de mercure de systolique est découverte par le médecin traitant, sans signe fonctionnel. De plus, dès cette période, un amaigrissement progressif apparaît, chiffré à 10 kilogrammes jusqu'à l'hospitalisation en juillet 1974.

Au début de juillet 1974, une asthénie s'ajoute à l'amaigrissement. Le médecin traitant fait pratiquer un bilan biologique qui montre une vitesse de sédimentation très accélérée et une azotémie à : 1,30 g/l. Le malade est alors hospitalisé.

A l'entrée, on est en présence d'un sujet amaigri mais l'examen clinique est rigoureusement normal. La tension artérielle oscille entre 160/90 mm de mercure et 180/110, sans retentissement en fond d'oeil ; électrocardiogramme normal.

Le bilan biologique d'entrée révèle :

- une vitesse de sédimentation de 80 mm à la 1ère heure ;
- " " " " de 124 mm à la 2ème heure ;
- une anémie à 3 200 000 globules rouges ;
- une urée sanguine à 0,94 g/l ;
- une créatininémie à 24 mg/l ;
- une clearance de la créatinine endogène à 41,2 ml/mn ;

Il existe :

- une protéinurie à 0,50 g/24 h ;

Le compte d'Addis révèle :

- une hématurie : 520 000 hématies/mn.

Une urographie intra-veineuse est pratiquée (sans incident) en prévision d'une ponction biopsie rénale nécessaire pour étiqueter la néphropathie d'allure glomérulaire. Cette urographie ne montre aucune anomalie tant morphologique que fonctionnelle.

On reçoit alors l'électrophorèse des protides sanguins qui donne : 70 g/l de protidémie totale avec un pic à base étroite en position Gamma. (Gamma-globulines = 16,5 g/l).

Devant l'association : atteinte de l'état général, vitesse de sédimentation très accélérée, pic important à base étroite à l'électrophorèse, le diagnostic de myélome est évoqué.

- L'immuno-électrophorèse des protides sanguins révèle une immunoglobuline G dont l'arc de précipitation anormal évoque une immunoglobuline monoclonale. L'emploi d'anti-sérums spécifiques des chaînes Kappa et Lambda montre qu'il s'agit d'une immunoglobuline G à chaîne légère λ. Le typage des chaînes lourdes révèle de plus, qu'il s'agit d'une immunoglobuline G_3.

- Le médullogramme fait par ponction sternale révèle une discrète plasmocytose à 13,5 % dont la moitié du contingent plasmocytaire est faite de proplasmocytes. Un examen en immunofluorescence n'a pû être pratiqué.

Le diagnostic de myélome est alors confirmé par les radiographies qui, associées :

- au pic monoclonal sérique,
- à cette plasmocytose médullaire avec proplasmocytes

montre :

* un aspect microlacunaire du crâne,
* des microlacunes sur le tibia gauche,
* un aspect de décalcification du radius et cubitus gauches.

Un traitement au MELPHALAN est entrepris, à 2 mg (un jour sur deux).

Une ponction biopsie rénale est pratiquée quinze jours plus tard ; Dr E JUSTRABO HB n° 3018

Examen en microscopie optique :

- 15 glomérules sont vus :

* un en pain à cacheter,
* quatorze autres présentant des lésions identiques : floculus fait d'anses aux parois régulièrement épaissies, par place, anses refoulées par des nodules hyalins donnant un aspect lobulaire au floculus.

- Les tubes ont un aspect normal ;
- Pas de lésions de l'interstitium ;
- Un examen en lumière U.V. après coloration par la Thioflavine T ne montre pas de dépôts caractéristiques de l'amylose.

Examen en microscopie électronique :

Seulement deux glomérules sont vus : il existe de nombreux dépôts endo et extra membraneux parfois très volumineux. De tels dépôts sont souvent circonscrits par du matériel membranoïde mésangial, au niveau des axes mésangiaux autour des cellules mésangiales qui prolifèrent parfois.

A noter que des dépôts de substances identiques ont été décelés dans la paroi de quelques artérioles préglomérulaires.

L'examen en immunofluorescence révèle la présence de dépôts de C_1q dans les anses glomérulaires.

Le bilan sérique est complété :

- Recherche de cellules LE - réactions du latex et de Waaler rose négatives - recherche de cryoglobulinémie négative.

- Etude du profil complémentaire :

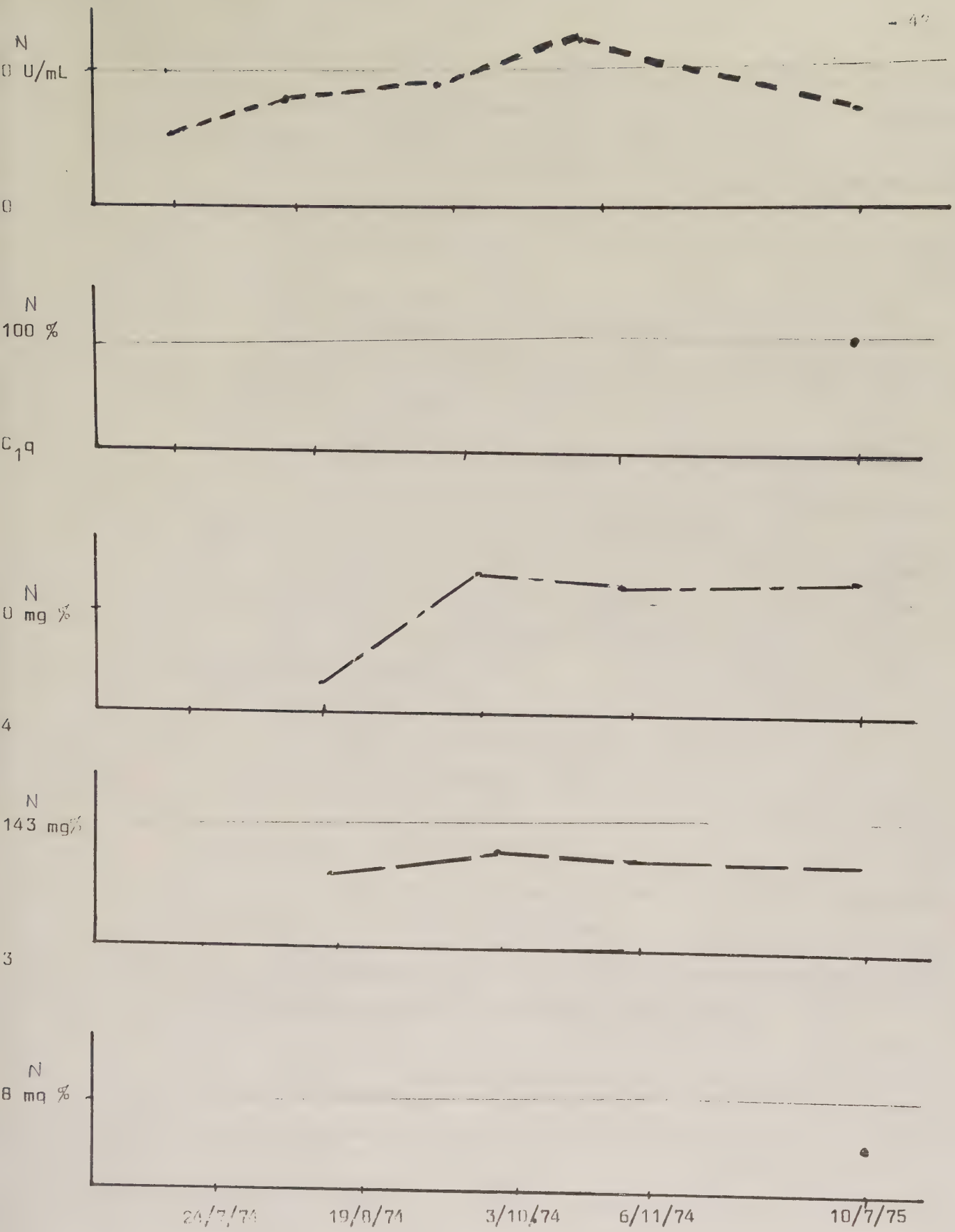
TABLEAU N° 3

	Valeur normale du laboratoire local	24/7/74	19/8/74	3/10/74	6/11/74	10/7/75
CH 50	50 ± 10 U hémolytiques 50 %/ml	25	37	46,7	56	30
C_{1q}	100 % ± 30 % des valeurs de référence					100 %
C_3	143,5 ± 16,5 mg/100 ml		80	108	96	60
C_4	40 ± 20 mg		8	66	44	45
F_B	18 ± 4 mg/100 ml					9

ETUDE DU PROFIL COMPLEMENTAIRE

PAR IMMUNODIFFUSION RADIALE SIMPLE

selon la méthode de MANCINI modifiée (36).



PROFIL COMPLEMENTAIRE

OBSERVATION N° 1

(Figure n° 2)

L'hypocomplémentémie globale est donc persistante. Les éléments de la voie classique sont normaux sauf une fois sur quatre (C_4 abaissé) ; les éléments de la voie alterne sont abaissés.

De plus, le sérum du patient a une activité de scission du C_3, activité C_3Nef significative :

46 % (N < 20 %).

Une immuno-électrophorèse de la protéinurie montre :

- d'une part, un tracé glomérulaire moyennement sélectif ;
- d'autre part, le passage de l'immunoglobuline monoclonale en entier dans le sérum.

Le malade sort et sera revu en consultation régulièrement.

- L'état général du malade est stable. Le traitement est poursuivi : 2 mg de MELPHALAN tous les deux jours ;
- La tension artérielle augmente : normalisée par 500 mg d'α METHYL DOPA et 450 mg de CLONIDINE ;
- La fonction rénale est stable :

Créatininémie en mg/l :

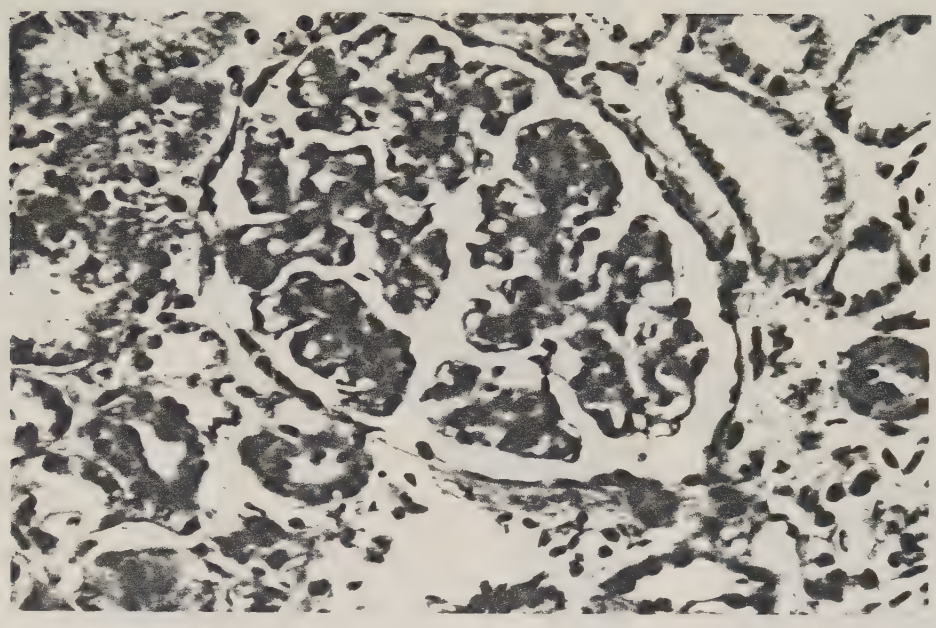
* Le 7/12/74 = 26
* Le 21/02/75 = 26
* Le 23/05/75 = 28
* Le 06/12/75 = 30
* Le 04/05/76 = 31

- Le profil complémentaire reste identique : activation persistante du C_3 par la voie alterne.

Le dosage pondéral des immunoglobulines sériques par immunodiffusion radiale simple est pratiqué régulièrement :

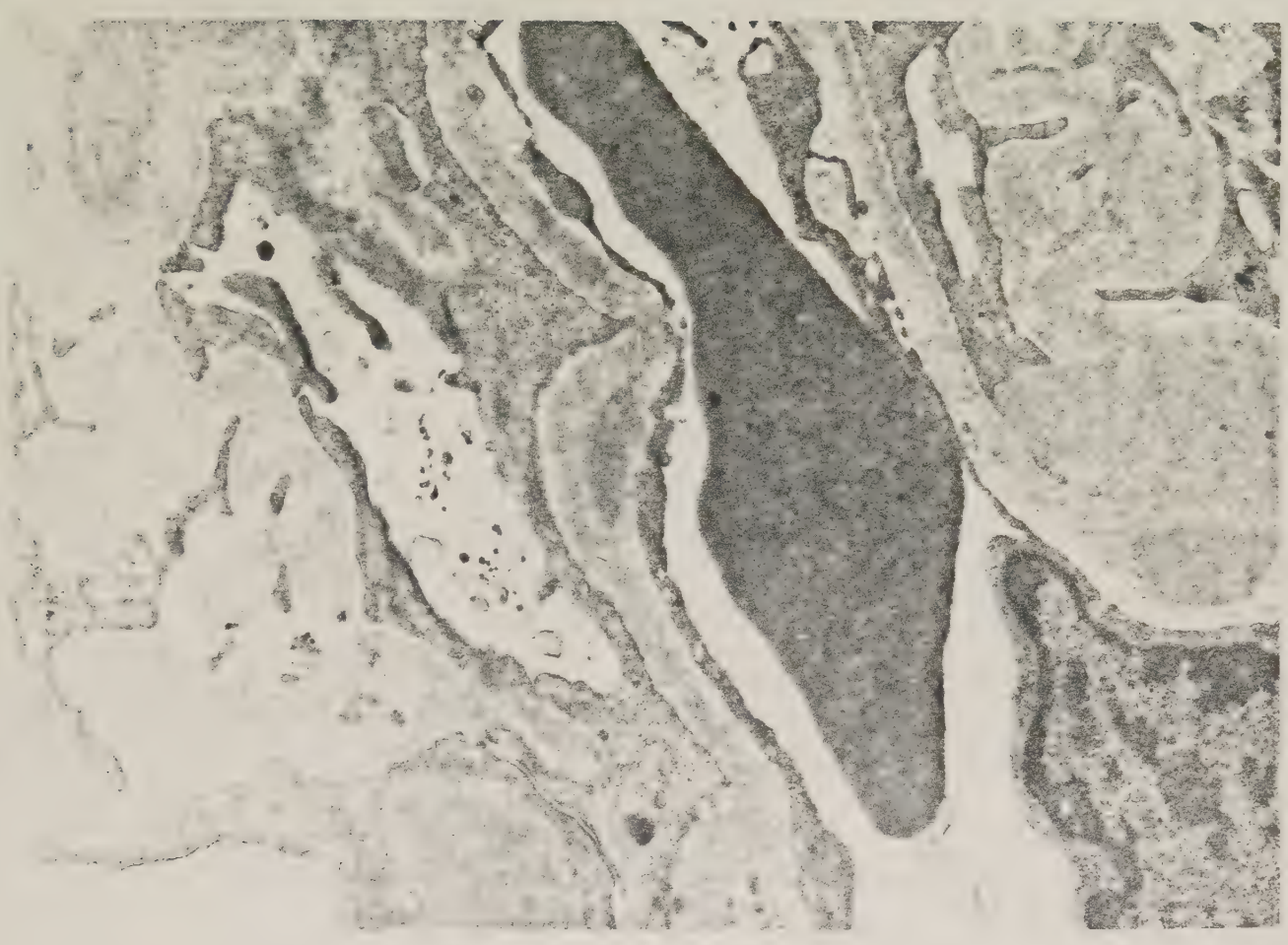
	valeurs limites en mg/l	valeurs moyennes	24/7/74	20/8/74	3/10/74	10/7/75	13/3/76
IgG	800 - 1800	1250	1600	1720	1920	2120	1120
IgA	90 - 450	210	76	60	72	48	64
IgM	60 - 250	125	66	66	90	64	58

Ce malade est donc porteur, d'une part, d'une maladie de KAHLER, d'autre part, d'une glomérulo-néphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire.



observation n° 1

examen en microscopie optique



observation n°1

examen en microscopie electronique

OBSERVATION N° 2

Monsieur R...., âgé de 60 ans.

Cet homme est adressé pour protéinurie et hématurie microscopique de découverte récente. Dans les antécédents, on note :

- de nombreuses angines pour lesquelles le malade est traité par cures d'EXTENCILLINE ;
- une mauvaise grippe en 1971 ;
- en 1973, vaccination anti-tétanique : la recherche d'une protéinurie à l'Albustix avant le vaccin, a montré l'existence de "traces" ;
- en 1974, kératite virale tenace : la recherche d'une protéinurie à l'Albustix est encore positive ;
- automne 1975, nouvelle recherche d'une protéinurie avant une vaccination anti-grippale :
  * protéinurie +++ associée à une hématurie.

Cette protéinurie est dosée à 2,5 g/l, hématurie microscopique importante au compte d'Addis, azotémie à 0,69 g/l.

Le malade est alors hospitalisé.

L'examen clinique est normal si ce n'est un léger excès pondéral - tension artérielle à 145/80 mm de mercure.

Le bilan biologique d'entrée révèle :

- une anémie à 3 800 000 globules rouges ;
- une azotémie à 0,60 g/l ;
- une créatininémie à 30 mg/l ;
- une clearance de la créatinine endogène sur 24 Heures à 41 ml/mn ;

L'électrophorèse des protides sanguins donne : 20 % de gamma-globulines avec présence d'un pic à base étroite en position γ évoquant un constituant monoclonal de : 62 g/l de protides totaux ;

Dans les urines :

- protéinurie à 1,90 g/24 H ;
- compte d'Addis : 70 000 hématies/mn ; 180 000 leucocytes.

Le complément sérique CH_{50} est à 34,3 U le 28/10/75, (N = 50 U 50 % $\pm$ 15).

Une urographie intra-veineuse ayant été faite avant l'hospitalisation et ne révélant aucune anomalie, une ponction biopsie rénale est pratiquée le 29/10/75 afin d'étiqueter cette néphropathie.

Dr. S. COLON : BC n° 148

Après colorations habituelles, l'examen en microscopie optique révèle :

- 23 glomérules :

  * 3 sont en pain à cacheter,

  * 2 en voie de sclérose,

  * au niveau des autres glomérules, il existe une prolifération cellulaire surtout axiale, irrégulière, le mésangium est hypertrophié. Les membranes basales sont épaissies de manière diffuse avec aspect en double contour. Il existe des gros dépôts sous-membraneux parfois à type de thrombis oblitérant totalement une anse capillaire.

- Au niveau des tubes : très rares cylindres hyalins denses ;

- Le tissu interstitiel est le siège d'une infiltration polymorphe avec prédominance de plasmocytes.

En somme, aspect typique de glomérulo-néphrite membrano-proliférative.

L'examen en immunofluorescence révèle des gros dépôts diffus de C_3 au niveau des anses capillaires.

Un bilan osseux est réalisé le même jour : pas de lésions typiques de maladie de KAHLER sauf peut-être, une déminéralisation accentuée du bassin mais qui, étant donné l'âge du patient, ne peut être retenue comme très pathologique.

L'immuno-électrophorèse des protides sanguins révèle la présence d'un constituant monoclonal du type gamma-globuline Kappa, plus la présence de chaînes légères Kappa.

A l'immuno-électrophorèse de la protéinurie, tracé de type glomérulaire plus présence de chaînes légères Kappa.

Le bilan est poursuivi :

Recherche de cellules LE négative - test au latex et réaction de Waaler rose négatifs respectivement au 1/10 et 1/4 - antigène HbS négatif - dosage des antistreptolysines, antipneumolysines, antihyaluronidases.

TABLEAU N° 4

valeurs normales	C_1q	C_1s inactivateur	C_4	C_3	F_B	C_5
N en mg%	72-128	< 50-115	200-800	65-120	150-350	% de la N
patient		101	482	52	58	104

ETUDE DU PROFIL COMPLEMENTAIRE

OBSERVATION N° 2

- De plus, le sérum du patient a une activité de scission du C_3 in vitro, activité C_3Nef significative : 44 % (N < 20 %).

Un médullogramme est réalisé : il révèle une plasmocytose nette de répartition hétérogène (8 à 15 % selon les champs). Ces plasmocytes ne présentent pas d'anomalie nucléaire mais leur cytoplasme, pour les 3/4 renferme de multiples cristaux acidophiles.

Cette dystrophie cytoplasmique affirme le caractère malin de la prolifération du clone. L'examen est complété par une étude en immunofluorescence (Dr O. GENTILHOMME, n° HC - 5538). Le clone pathologique secrète des IgG Kappa. Les formations acidophiles cytoplasmiques ne sont pas révélées par les immuns sérums fluorescents mais s'inscrivent en négatif dans le reste du cytoplasme bien coloré par les immuns sérums concernés.

Ainsi donc, le malade est porteur d'une gammapathie monoclonale maligne et d'une atteinte rénale du type membrano-proliférative hypocomplémentaire avec activation du complément par la voie alterne.

Un traitement à la PREDNISOLONE est d'abord institué :

" 60 mg : jour I "

" 50 mg : jour II "

" 40 mg : jour III "

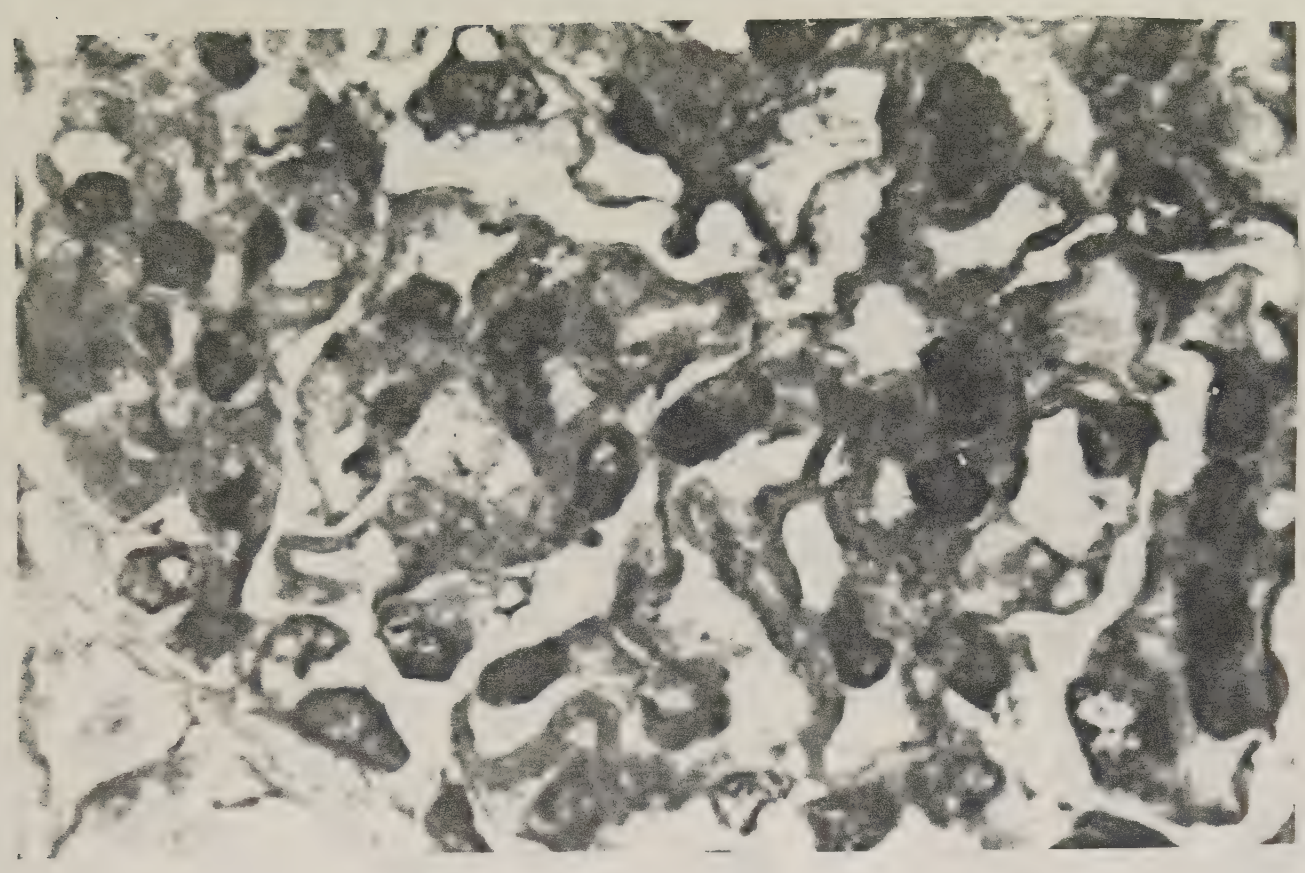
" 30 mg : jour IV "

" 20 mg : jour V "

associé à de l'AZATHIOPRINE : 150 mg/jour.

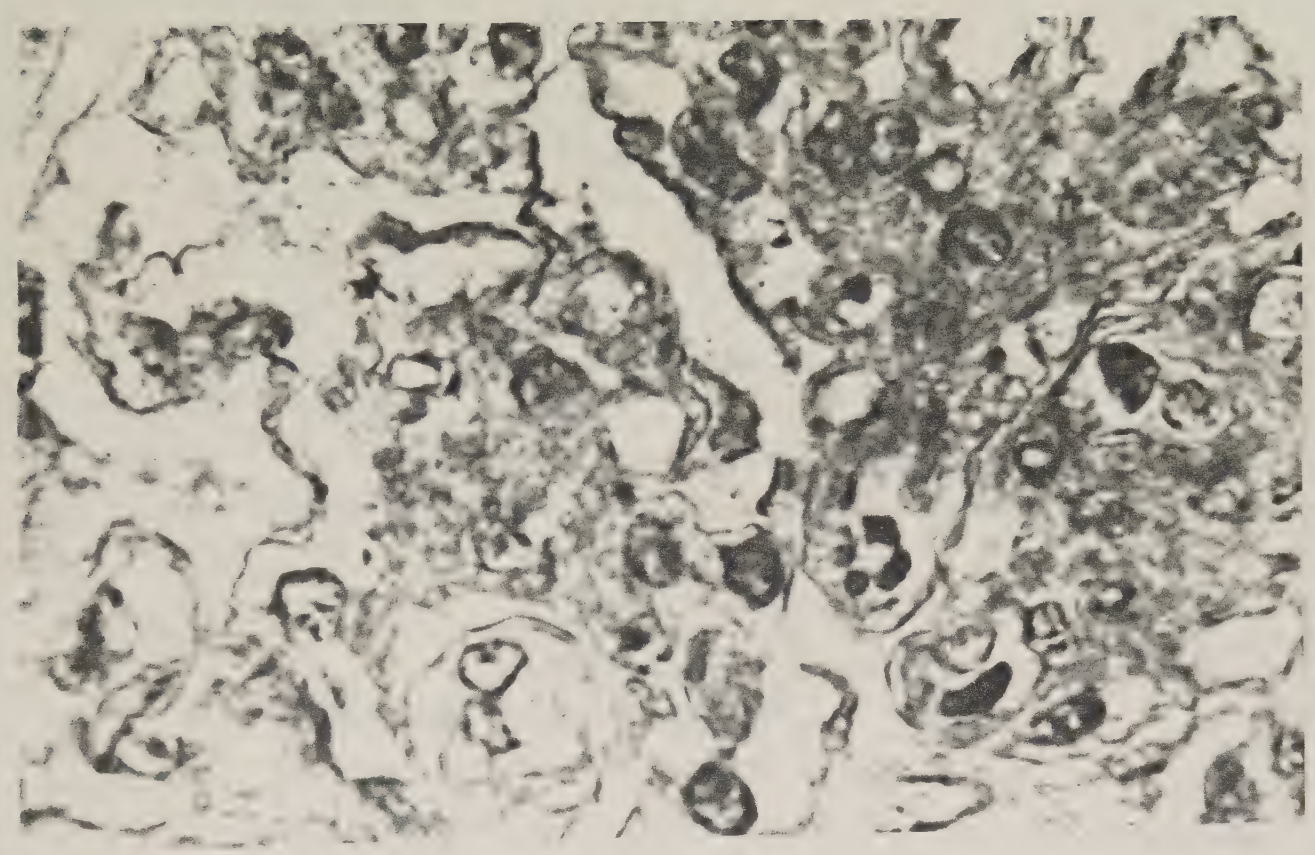
Puis traitement d'entretien : 5 mg et 10 mg/jour alterné de PREDNISOLONE - 75 mg d'AZATHIOPRINE.

Le patient est actuellement revu en consultation : l'état général est bon. La protéinurie et l'hématurie microscopiques persistent ; la valeur fonctionnelle rénale reste stable : azotémie à 0,50 g/l - créatininémie à 19 mg/l.



observation n°2

examen en microscopie optique



observation n° 2

examen en microscopie optique

OBSERVATION N° 3

Monsieur D...

Cet homme, âgé de 56 ans, est hospitalisé dans le service de néphrologie du Professeur TRAEGER le 20 mars 1976 pour insuffisance rénale aiguë survenue au décours d'une angiographie.

Ce malade est porteur d'une insuffisance aortique depuis plusieurs années avec, depuis quelques mois, des épisodes d'insuffisance ventriculaire gauche ayant fait poser une indication chirurgicale par les cardiologues.

Le bilan sérique réalisé les jours précédant l'angiographie avait révélé une insuffisance rénale jusqu'alors méconnue :

- une azotémie à 1,1 g/l ;
- une créatininémie à 19 ml/l ;

A l'électrophorèse des protides sanguins, existence d'un pic à base étroite en position γ ;

- protides totaux à 59 g/l.

Le 17 mars 1976, le patient subit un cathétérisme cardiaque avec cinéangiographie ; la diurèse ce jour est de 1,5 l.

Le 18 mars 1976, oligurie à 500 ml/24 H, puis rapidement anurie presque totale.

Le malade est alors transféré dans le service de néphrologie.

Le 20 mars 1976 : azotémie à 1,80 g/l.

Une épuration extra-rénale est réalisée suivie, dès le lendemain, d'une reprise de la diurèse à 3 l/24 H qui va se stabiliser les jours suivants à 2 l/24 H.

Un certain degré d'insuffisance rénale persiste :

- azotémie à 0,90 g/l,
- créatininémie à 20 mg/l

le 31 mars 1976

Une immuno-électrophorèse des protides sanguins réalisée le 23 mars 1976 révèle la présence d'un constituant monoclonal du type immunoglobuline G Kappa. Le typage des chaînes lourdes montre qu'il s'agit d'une immunoglobuline G Kappa.

Le constituant monoclonal passe en entier dans les urines ; il n'existe pas de protéinurie de BENCE JONES.

Un myélogramme est réalisé mais hélas, le prélèvement est ininterprétable.

Le complément sérique CH_{50} est normal : 47 U 50 %, ainsi que les valeurs du C_4 et C_3 :

	N en mg/100 ml	23/3/76
C_4	30 ± 15	42
C_3	80 ± 15	78

- Les radiographies du squelette ne montrent pas de lésions typiques de maladie de KAHLER ;

- Une ponction biopsie rénale est décidée afin d'étiqueter l'atteinte rénale : Dr S COLON BD n°222

Après colorations habituelles, l'examen en microscopie optique montre :

- 15 glomérules :

  * 2 sont atrophiques totalement hyalinisés,

  * 2 ont un aspect lobulaire,

  * les autres ont un mésangium épais, de manière diffuse avec hyalinisation et sclérose ; il existe une prolifération cellulaire axiale et (ou) endothéliale diffuse - quelques dépôts mésangiaux.

Les membranes basales sont épaissies, feuilletées, dédoublées - il existe d'assez nombreux dépôts sous-membraneux et de nombreuses synéchies floculo-capsulaires.

- Les tubes contiennent quelques gros cylindres renfermant un matériel hyalin vacuolaire et des éléments cellulaires ;

- Au niveau du tissu interstitiel : fibrose diffuse et oedème.

Ce fragment de rein révèle donc, outre des lésions tubulo-interstitielles aiguës, des lésions glomérulaires de type membrano-prolifératives.

L'examen en immunofluorescence révèle de petits dépôts granuleux d'immunoglobuline A - d'immunoglobuline M . C à peine significatifs.

L'indication chirurgicale est abandonnée par les cardiologues du fait de l'atteinte rénale. Le patient quitte le service de néphrologie en avril 1976. Aucun traitement pour la glomérulo-néphrite n'est institué.

En juillet 1976, le malade est revu. Un nouveau myélogramme est pratiqué : il existe une petite plasmocytose médullaire polymorphe avec quelques éléments jeunes nucléolés qui plaident pour un myélome sans toutefois affirmer le diagnostic.

- Un nouveau profil complémentaire est établi. (tableau n ° 5).
- Recherche d'une activité C_3Nef négative : 70 % de conversion du C_3 (N < 20 %).

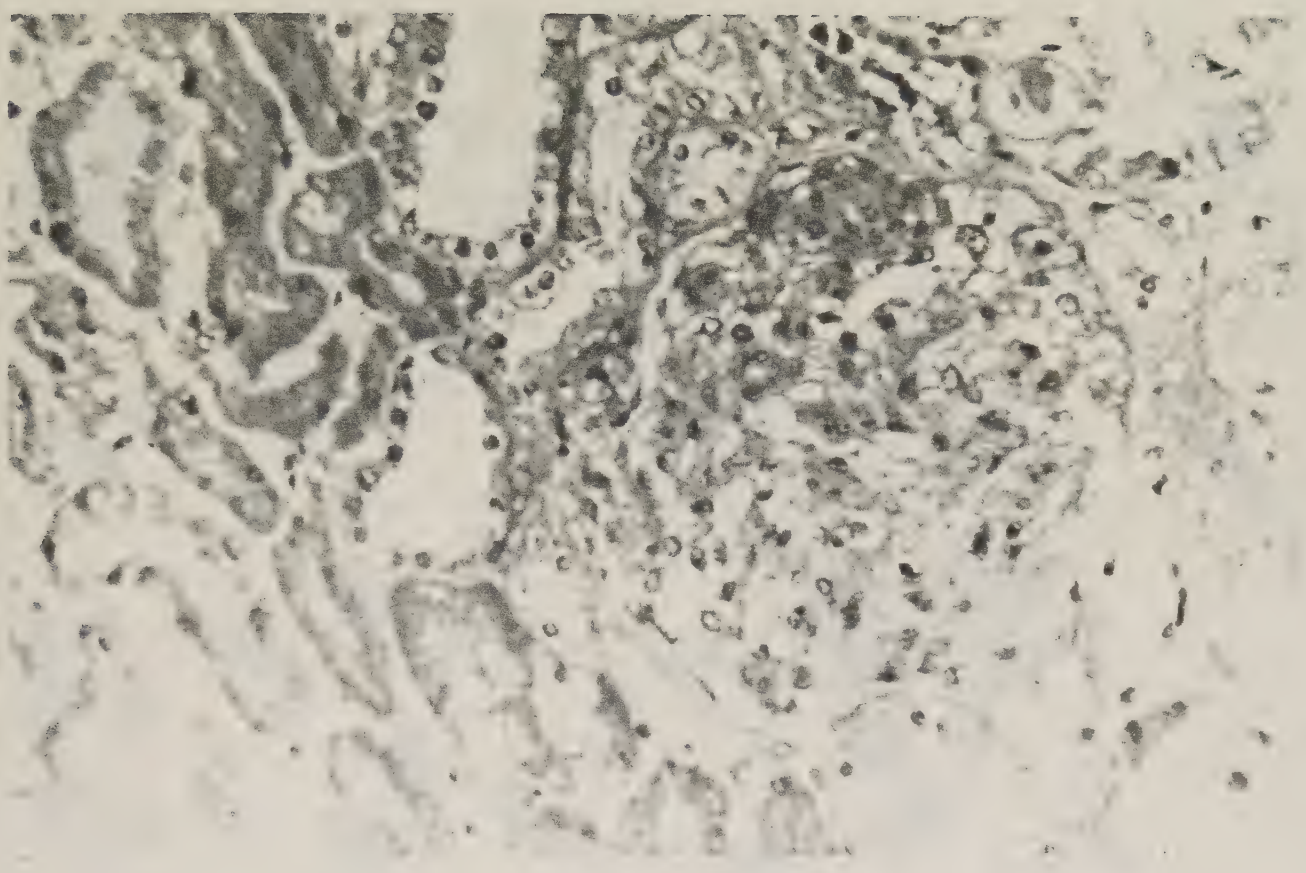
En conclusion : il s'agit donc d'un patient porteur d'une gammapathie monoclonale - sans que puisse être confirmé le diagnostic de maladie de KAHLER - et d'une glomérulo-néphrite membrano-proliférative normocomplémentaire.

TABLEAU N° 5

	CH_{50}	C_1s inactivateur	C_1q	C_4	C_3	C_5	FB
N	380 - 448 U 50 %/ml	<50-115	72-128	200-800	65-120	65-145	150-350
8/7/76	658	114	60	494	46	92	266

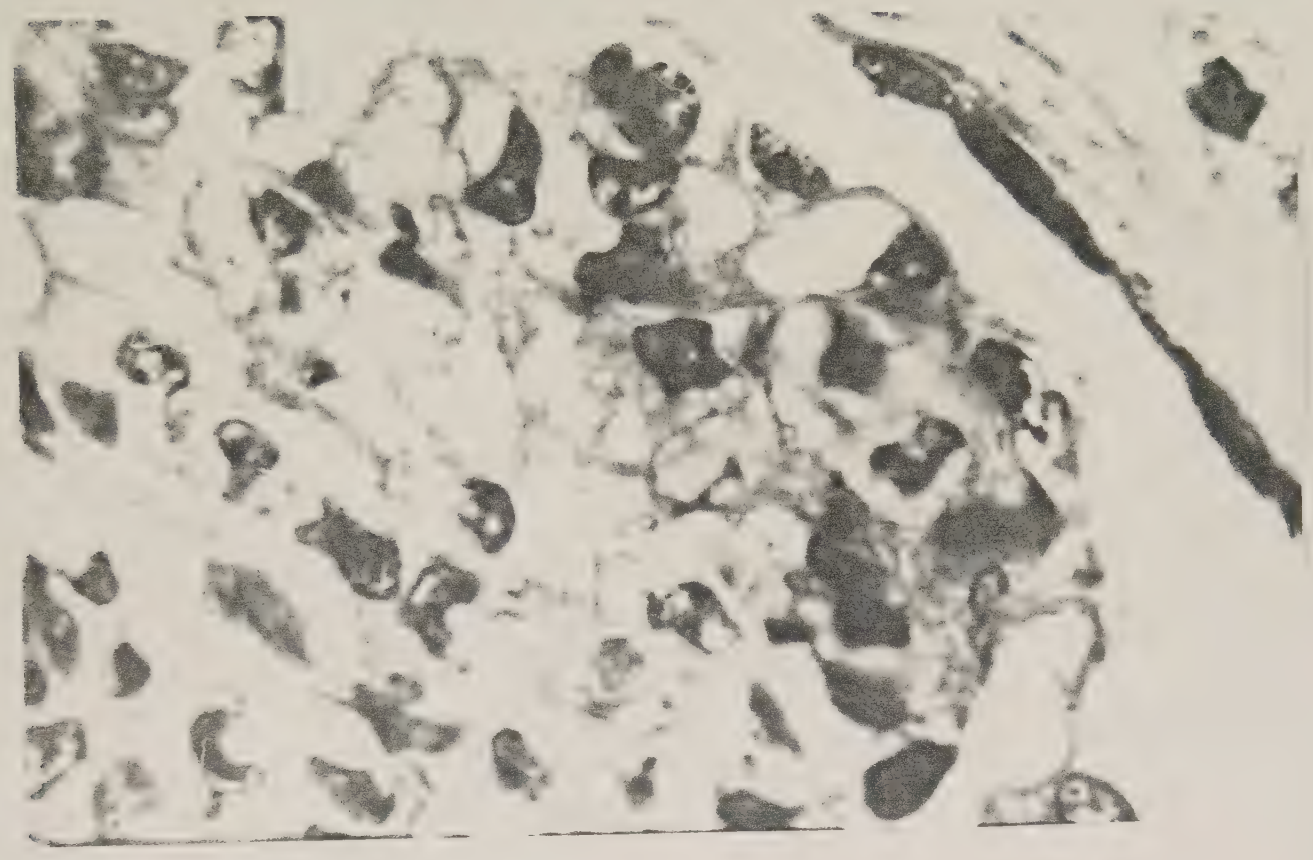
ETUDE DU PROFIL COMPLEMENTAIRE

OBSERVATION N° 3



observation n° 3

examen en microscopie optique



observation n° 3

examen en microscopie optique

CHAPITRE II

COMMENTAIRES

ESSAI DE PATHOGENIE

COMMENTAIRES

ESSAI D'ETUDE ETIOPATHOGENIQUE

Ainsi donc ces trois patients sont atteints :

- d'une gammapathie monoclonale :

  * deux semblent avoir un myélome,

  * le troisième une gammapathie monoclonale d'apparence isolée.

- et d'une atteinte rénale du type glomérulo-néphrite membrano-proliférative.

Les deux myélomes ont une hypocomplémentémie persistante avec activation du complément par la voie alterne.

Le problème est de savoir s'il s'agit d'une association fortuite ou s'il existe une relation de cause à effet entre la gammapathie et la glomérulo-néphrite.

A) Première hypothèse quant au mécanisme de cette atteinte glomérulaire :

Glomérulo-néphrite par anticorps antimembrane basale comme dans 5 à 15 % des glomérulo-néphrites ; les exemples en pathologie humaine étant :

- le syndrome de Goodpasture,

- certaines formes de glomérulo-néphrites extra-capillaires,

- certains rares cas de glomérulo-néphrites survenant après traitement par les sérums anti-lymphocytaires.

Cette première hypothèse est éliminée par les données des examens en immunofluorescence du rein. Ceux-ci précisent le caractère granuleux et non linéaire des dépôts observés ; la recherche d'anticorps antimembrane basale glomérulaire circulant n'a toutefois pas été faite.

B) Deuxième hypothèse :

Glomérulo-néphrite par immuns complexes activant le complément : cette deuxième hypothèse permettrait de corréler la gammapathie et l'atteinte rénale.

a) Fonction anticorps des immunoglobulines monoclonales :

En effet, la participation de l'immunoglobuline monoclonale à la formation d'immuns complexes est plausible depuis que l'on sait que la structure de ses constituants monoclonaux est analogue à celle des immunoglobulines normales et donc qu'elles peuvent avoir une fonction anticorps.

Cette fonction anticorps a été trouvée pour la première fois par CHRISTENSON et ses collaborateurs (17) chez un patient ayant un fort taux d'agglutinines froides, activité liée à une IgM monoclonale. KRITZMAN et ses collaborateurs (46) rapportent ensuite un cas d'IgM monoclonale à activité anti-IgG.

L'ensemble de ces activités anticorps trouvées est repris dans un travail de SELIGMANN (79). (voir tableau n° 6)

Antigène	Classe d'Ig	Activité trouvée au niveau du fragment Fab	Etude quantitative
Groupe sanguin I,i	IgM, IgA		
Groupe sanguin Sp_1	IgM		
Globules rouges	IgM		
Groupe sanguin A_1	IgM		
Streptolysine O	IgG	+	+
Staphylolysine	IgG	+	
Klebsiella	IgM	+	
Brucella	IgG		
Virus de la rubéole	IgG_1	+	
IgG	IgM, IgG, IgA	+	+
Complexes ag-ac	IgM		
Lipoprotéines	IgG	+	
Monomère de la fibrine (?)	IgG	+	
Transferrine	IgG	+	+
Sérum albumine	IgM	+	
α 2 macroglobuline	IgG	+	+
DNP	IgM, IgG, IgA	+	+
DNP + IgG agrégée	IgM		
DNP + dérivés d'acide nucléique	IgG	+	
Cardiolipides	IgM		
Héparine (?)	IgM		
Phosphoryl choline	IgM		

TABLEAU N° 6

Chez nos trois patients, aucun signe clinique plaide en la faveur d'une activité particulière :

- aucun signe de maladie des agglutinines froides,
- aucun signe de cryoglobulinémie.

Chez le patient 2, on note des angines à répétition.

Cependant les taux d'antistreptolysines, antistaphylolysines, antipneumolysines sont normaux.

La recherche de cryoglobulinémie a été négative dans les trois cas.

De même la recherche de facteur rhumatoïde est négative.

Les autres activités anticorps éventuelles n'ont pas été recherchées, en particulier aucune sérologie bactérienne ou virale n'a été pratiquée en dehors de celle pratiquée dans l'observation 2. Dans cette observation, les affections virales tenaces présentées auraient pu être un indice.

b) Immuns complexes circulant :

La recherche d'immuns complexes circulant a été réalisée dans les trois cas :

- Observation 1 : Laboratoire du Dr SOBEL (Hôpital H. MONDOR - CRETEIL) - Méthode de déviation du C_1q (81).
- Observations 2 et 3 : Laboratoire du Pr REVILLARD (INSERM U80 - Directeur J. TRAEGER, Hôpital Edouard HERRIOT - LYON) - Méthode de précipitation du C_1q marqué (96).

Dans les trois cas, les résultats ont été négatifs.

Cependant, il faut noter que chez les deux premiers patients (observations 1 et 2), l'activation du système complément se fait par la voie alterne, court-circuitant les premiers facteurs de la séquence. Il semble donc que les méthodes de détection utilisées ne soient pas à même de mettre en évidence de tels complexes.

C) Immunoglobuline monoclonale et activation du complément :

Une éventuelle relation entre la gammapathie et la glomérulonéphrite a été envisagée à la lueur de deux autres données biologiques.

a) Hypocomplémentémie des observations 1 et 2 :

Dans le sérum des patients n ° 1 et n ° 2, il existe une hypocomplémentémie par activation du complément par la voie alterne.

Cette activité pourrait être due à l'action de l'immunoglobuline monoclonale : GOTZE et ses collaborateurs ont en effet montré, par des analyses immuno-électrophorètiques que les protéines de myélome à IgG_1, IgG_2, IgG_3 agrégées, sont actives pour transformer le C_3PA en C_3A. (34)

Cette donnée a été étudiée chez notre patient n° 1, mais ne peut être confirmée : l'IgG_3 monoclonale du sérum de ce patient n'est pas sous forme agrégée (Pr ROPARTZ - Centre de Transfusion de BOIS - ROUEN).

b) Activité C_3Nef des sérums dans les observations 1 et 2 :

Les sérums des patients 1 et 2 ont une activité de scission du C_3 in vitro, activité C_3Nef significative :

- Observation 1 : pourcentage de conversion du C_3 = 46 % ;
- Observation 2 : pourcentage de conversion du C_3 = 44 % - N < 20 %.

Une étude a été entreprise afin de savoir si le constituant monoclonal isolé peut avoir cette activité C_3Nef. Elle n'a pu être pratiquée que dans le cas n ° 1.

* Le premier temps a été la purification et l'isolement du constituant monoclonal, réalisé dans le Laboratoire du Professeur CREYSSEL (Hôpital Edouard HERRIOT - LYON) - le matériel initial étant le plasma du malade récolté par plasmaphérèse. -

La première étape a été une recoagulation avec de la thrombase, puis obtention du sérum par rétraction du caillot : le sérum constituant le matériel de base.

Premier moyen de purification :

- Précipitation au sulfate d'ammonium 3,6 M à volume égal avec le sérum dilué 10 fois à l'eau distillée car il faut que la concentration finale du sulfate d'ammonium soit de 1,8 M : à cette concentration les immunoglobulines précipitent.

Le précipité est alors centrifugé deux heures à 3000 tours/mn ; le surnageant est jeté, le précipité est redissout dans du sérum physiologique, dialysé dans un boyau de dialyse contre eau distillée puis reconcentré dans le boyau contre du polyéthylène glycol, PM = 30 000. Les immunoglobulines sont recueillies en solution dans du sérum physiologique.

Deuxième étape :

- Séparation de l'immunoglobuline par chromatographie sur D E A E séphadex en tampon Tris Hcl 0,05 M à PH = 8,5, l'échantillon à étudier devant être dialysé contre le même tampon avant l'introduction dans la colonne.

A la fin de l'épreuve, les molécules sont séparées par adjonction de NaCl en concentration croissante : 0,025 M à 0,50 M - les gamma-globulines sont récupérées dans un collecteur de fraction.

L'immunoglobuline monoclonale se trouve surtout dans la fraction III ; une immuno-électrophorèse alors pratiquée montre, outre l'arc correspondant à l'IgG monoclonale un petit arc de contamination.

La purification est alors poursuivie sur cette fraction III qui est passée en électrophorèse préparative de zone en Pévikon C_{870} en tampon boraté : un contrôle du produit obtenu est pratiqué en immuno-électrophorèse qui affirme la pureté du constituant monoclonal.

* La recherche d'une activité C_3Nef de ce constituant purifié a alors été réalisée dans le Laboratoire du Dr BERTHOUX (Service des maladies métaboliques et néphrologiques - Professeur J. TRAEGER - LYON).

Il a été trouvé que l'IgG_3 purifiée avait une activité C_3Nef significative et à un taux supérieur à celui du sérum :

- soit 62 % de conversion du C_3 (N < 20 %).

Cette donnée se rapproche du travail de THOMPSON (83) qui a trouvé dans un cas de glomérulo-néphrite membrano-proliférative hypocomplémentaire, une activité C_3Nef liée à une IgG_3 ; la forme exacte sous laquelle se trouvait cette IgG_3 n'ayant pas été étudiée.

Ainsi une relation a pu être établie chez le premier patient entre la gammapathie et l'atteinte rénale, mais il n'est pas possible de dire encore si elle représente le "primum movens" de l'affection ou bien si elle ne joue le rôle que d'intermédiaire.

C O N C L U S I O N S

Les lésions rénales au cours des gammapathies monoclonales ont été bien étudiées spécialement au cours du myélome, des gammapathies monoclonales isolées et de la maladie de WALDENSTROM.

L'association myélome ou autre gammapathie monoclonale - glomérulo-néphrite membrano-prolifération semble exceptionnelle.

Nous rapportons deux observations de myélome IgG et une observation de gammapathie monoclonale IgG bénigne associées à une telle glomérulo-néphrite membrano-prolifération.

Dans les deux cas de myélome, il existe une activation du complément par la voie alterne avec activité C_3Nef (C_3 nephritic factor) dans le sérum ; les taux des différentes fractions du complément sont normaux dans le troisième cas.

S'agit-il d'une association fortuite ou existe-t-il une relation de cause à effet entre la gammapathie et la glomérulo-néphrite ?

Il n'existe de dépôts linéaires d'immunoglobulines au niveau des capillaires glomérulaires dans aucune des trois biopsies rénales, ce qui élimine l'existence d'anticorps antimembrane basale dans la génèse des néphropathies. La présence d'immuns complexes circulants n'a pu être mise en évidence dans aucun des trois cas, mais la recherche d'une éventuelle activité anticorps des protéines monoclonales n'a été que partiellement réalisée.

Par contre, dans un cas de myélome IgG_3, il a été montré, in vitro, que l'IgG_3 myélomateuse purifiée a une activité de scission du C_3 à 37 ° plus importante que celle du sérum du même sujet. Il est donc possible qu'une IgG_3 myélomateuse non agrégée puisse provoquer une glomérulo-néphrite membrano-prolifération par activation du C_3 par voie alterne in vivo.

Il existerait donc un lien direct entre gammapathie et glomérulo-néphrite. Ce mécanisme n'est peut-être pas seul en cause ; il n'explique pas, de toute manière, le lien possible entre gammapathie et néphropathie dans notre troisième observation où il n'y a pas d'activité C_3Nef dans le sérum.

Ces observations ont, en outre, l'intérêt plus général de montrer qu'une IgG_3 peut activer le complément par voie alterne au cours d'une glomérulo-néphrite membrano-prolifération.

Déjà THOMPSON, en 1972, a suggéré par des expériences indirectes, que l'IgG_3 pourrait être un des éléments de l'activité C_3Nef.

Le Président de la Thèse :
Professeur P. CORTET

Vu et permis d'imprimer

DIJON, le 6 octobre 1975

Le Doyen,

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABRAHAMS C, PIRANI CL, PALLOD VE

ultra structure of the kidney in a patient with multiple myeloma
J. Pathol. Bact. 1966, 92 : 220 - 225

2 - ALLEN AC

The kidney medical and surgical diseases 1962, 1 vol. deuxième éd.
770 p. New York gruneand stratton ed.

3 - ALPER CA, PROPP RP, KLEMPERER MR, ROSEN FS

heredited deficiency of the bird component of human complement (C'3)
J. Clin. Invest. 1969, 48 : 553 - 557

4 - ALPER CA, ROSEN FS

studies of the in vivo behavior of human C3 in normal subjets and patients
J. Clin. invest, 1967, 46

5 - ARAGANI I and KIPKIE GF

Macroglobulinemia of waldenström
Am. J. Med. 1964, 36. 151

6 - ARLET J, VIDAL R, SEBBAG D

un cas de maladie de Kalher avec syndrome de Looser milkman (syndrome de Fanconi de l'adulte)
Rev. Rhumat. 1965, 32 : 380 - 383

7 - BARIETY J, LAGRUE G, DRUET Ph, STERNBERG M

les glomerulopathies experimentales
J. Urol. Nephrol. 1970, 76 : 305 - 336

8 - BARR DP, ENGLE RL, RUSSE M

cryoglobulinemia a case report
Ann. Intern. Med. 1957, 47, 1225

9 - BAYRS ED, HECK FJ

multiple myeloma A review of 419 cases
In Proc sixth congress Europ Soc. Haematology Copenhague, 1957
1 vol. Bâle Karger ed p 84

10 - BERGER J, GALLE P

Depots denses au sein de la membrane basale du rein; étude en microscopie électronique
Presse Méd. 1963, 71 : 2351 - 2354

11 - BERTHOUX FC, CARPENTER CB, TRAEGER J, MERRILL JP

le facteur néphritique et l'inactivateur thermolabile du complément dans les glomerulonéphrites mésangio-prolifératives hypocomplémentaires chroniques
Actual. néphrol. hôp. Necker Flammarion ed. 1974, 141 - 156

12 - BERTHOUX FC, BERTHOUX P et TRAEGER J

Journée nationale de biologie Lyon. octobre 1974

13 - BOULET P

Ponction biopsie rénale et néphropathie Kalhérienne; à propos de 8 observations
J. urol. Néphrol 1962, 68, 89

14 - CAMERON JS, GLASGOW EF, OGG S, WHITER HR

membrano proliferative glomerulonephrites and persistant hypocomplementemia
Brit. Med. J 1970, 4 - 7

15 - CAUCHIE CH, KENIS Y, POTULIEGE P, SMULDERS J, GOMPEL CL, LAMBERT PP

Les manifestations rénales du myelome
J. urol. néphrol 1962, 68, 41

16 - CHAPUIS P, PASQUIER J

Les paraprotéines chez le sujet âgé
Cah. Med. Lyon 1973, 49, 32

17 - CHRISTENSON WN, DACIE JV, CROUCHERBEE, CHARLWOOD PA,

Electrophoretic studies on sera containing high titre cold hemagglutenins; identification of the antibody as the cause an abnormaly peack.
Bi. J. Hacmatol. 1957. 3 : 262

18 - CLAUVEL JP

Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique IgG ou IgA en l'absence de maladie de Kalher
Thèse méd. Paris 1968

19 - COLEMAN RF, MOWRY RW

Certain histochemical and staining properties of renal tubular casts in human multiple myeloma and in mouse myeloma compared with those of amyloid
Abstract. Fed. Proc 1964, 23, 446

20 - DALLOZ JC, CASTAING N, NEZELOF C, SELIGMANN M

Paraproteinémie transitoire de type gamma : observation chez un nourrisson atteint d'un syndrome d'Aldrich
Press Med. 1965, 73 : 1541

21 - DEROT M, WAJGNER G, PETROVER M

L'insuffisance rénale aigüe de la maladie de Kalher
Press Med. 1969, 77 : 43 - 46

22 - DIXON FJ, WILSON CB, HARQUARDT H

Les glomerulonéphrites expérimentales
Actual Wéphrol. hôp. Necker. Flammarion ed. 1971 : 7 - 16

23 - DUCRET F

Les glomerulonéphrites mésangioprolifératives idiopathiques de l'adulte. étude clinique, sérologique, histologiques et évolutive de 62 cas.
Thèse Lyon 1975

24 - FISHER ER, PEREZ STABLE E, ZAWADZKI ZA

ultra structure renal changes on multiple myeloma with comments relative to the mecanism of proteinuria
Lab. invest 1964, 13 : 1561 - 1574

25 - FOLKE D, LINDSTROM MD, WILLIAMS R, HARDRY MD, BETTY J, EBERLE PH, RALPH D, WILLIAMS JR

Multiple myeloma and benign monoclonal gammapathy. Differenciation by IF of lymphocytes
An Intern. Med. 1973, 78 - 6

26 - FRIES D, BANSSILLON U, BRUNAT N, MOLINIE C, et TRAEGER J

ultra structure des lésions glomérulaires dans un cas de myelome avec syndrome néphrotique
J. Urol. Néphrol. 1967, 73, 839

27 - FUNCK-BRENTANO JL

Le rein myelomateux
Rev. Prat. 1959. 16 : 1765 - 1774

28 - GENIN R, GUIGUET M, CORTET P, RIFLE G

Gammapathies monoclonales aux cours des amyloses primitives
Lyon med. 1976 (sous presse)

29 - GEWURTZH, HERGENHAGEN PE, SHIN HS

Inter actions of the complement system with endotoxin lipopolysaccharides : comsumption of each of the six terminal complement components
J. Exp. Med. 1968, 128 : 1049 - 1058

30 - GLENNER GG

Nature et pathogénie de l'amylose
Actual. Néphrol. hôp. Necker Flammarion ed. 1974

31 - GOOIKOFSKY I, STUART AH, LEPOW IH

Relation ships of C3 and factor a in the properdin system
J. immunol. 1973, 111 : 287

32 - GOTOFF SP, FELLERS FX, VAWTER GF, JANEWAY CA, ROSEN FS

The beta 1 C globulin in childood nephrotic syndrome
New. Engl. J. Med 1965, 273 : 524 - 529

33 - GOTZE O and MULLER-EBERHARD HJ

The C3 - Activator system an alternate Pathway of complement activation
J. Exp. Med. 1971, 134, 3, 90 - 108

34 - GOTZE O

Progress in Immunology. First International Congress of Immunology
Bernard Amos ed, Academic Press, New York, 563

35 - GROSS D, EPSTEIN W

Macroglobulienemia with bence jones proteinuria : comparison of urinary protein and L chains of serum proteins
J. Clen. invest, 1964, 43, 183

36 - GUIGUET M

Intêret du dosage par immunodiffusion radiale simple de proteines sériques et urinaires. Etude de 19 cas de proteinuries
Thèse Dijon 1972

37 - HABIB R, LOIRET C, GUBLER MC, LEVY M

Démembrement des glomérulonéphrites membrano prolifératives
Actual. Néphrol. hôp. Necker Flammarion ed, 1974

38 - HAMBURGER J, RICHET G, CROSNIER J, ANTOINE B, DUCROT H, FUNCK-BRENTANO JL, MERILL J.PH, MONTERA H

Néphrologie Tome 2 Ed. Flammarion 1966

39 - HARVEY A McG, WALKER WG, YARDLEY JA

Renal in volvement in myeloma, amyloidosis, systemic lupus erythematosus and other disorders of connective tissue
In MB STRAUSS, LG WELT Deseases of the Kidney 1 vol. Boston 1963 Little Brown ed, p 575

40 - HUNSICKER LG, RUDDY S, CARPENTER CB, SCHUR PH, MERRILL J.Ph - MULLER-EBERHARD HJ, AUSTEN KF

Métabolismof third complement component in nephrites
New Engl. J. Med. 1972, 287 : 835 - 840

41 - ISHIZAKA I, CARMEN M. ISHIZAKA K

Complement fixation by aggregated IgE trough alternate Pathway
J. Immunol 1972, 108. 13

42 - ISOBE T, OSSERMAN EF:

Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasies : a study of 806 cases
Ann. N.Y. Acad. Sci 1971, 190 : 507 - 518

43 - JENSEN H, WIIK A

Monoclonal immunoglobulinemia associated with glomerulopathy
Act. Med. Scand. 1975, 197, 4. 265 - 269

44 - KLEIN M, DANON F, BROUET JC, SIGNORET Y, SELIGMANN M

Etude immunochimique de 130 cryoglobulines humaines
Europ J. Clin. Biol. res., 1972, 17 : 948 - 957

45 - KOBERNICK SD, WHITESIDE JH

renal glomerule in multiple myeloma
Lab. invest. 1957, 6, 478

46 - KRITZMAN J, KUNKEL HG, MC CARTHY J, MELLORS RC

Studies of a waldenström type macroglobulin with rhumatoid factor properties
J. LAB. Clin. Med. 1961, 59, 905

47 - KUNKEL HG, JOSLIN FG, PENN GM, NATVIG JB

Genetic variants of G4 globulin : A unique relationships to other classes of Y G globulin. J. Exp. Med 1970; 132 , 508

48 - LAGRUE G

Protein and gammapathy transit
Press Med, 1974, 19, 1221 - 1222

49 - LAGRUE G, BRECY H, HARTMANN L

La complémenturie dans les glomerulopathies humaines
Rev. Franc. clin. Biol. 1969, 4 : 346 - 353

50 - LAPIE A

Infection aigüe sévère et dysglobulinémie monoclonale isolée
Thèse Lyon 1974

51 - LARCAN A, RAUBER G, STREIFF F

Les manifestations rénales de la maladie de Waldenström
J. Urol. Néphrol. 1962, 68, 57

52 - LARCAN A

Syndrome néphrotique et maladie de Kalher :
A propos de 5 observations - Sem. hop. Paris 1964, 40

53 - LAROCHE C, NENNA A, SILIGMANN M, RICHET G, CAQUET R, BIGNON J

Dysproteinémie pseudo-myelomateuse au cours des pyelonéphroses
Presse Méd. 1964, 72 : 2833

54 - MELTZER M, FRANKLIN EC, ELIAS K, MC CLUSKEY RT, COOPER N

Cryoglobulinemia : Aclinical and laboratory study 11 Cryoglobulins with rhumatoid factor activity
Am. J. Med. 1966, 40 : 837

55 - MICHAUX JL, HEREMANS JF

Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia
Am. J. Med. 1969, 46 : 562 - 579

56 - MICHAEL AF, WESTBERG NG, FISH AJ, VERNIER RL

Studies on chronic membranoproliferative glomerulonephrites with hypocomplementemia
J. Exp. Med. 1971, 134

57 - MICHEAL EF, FISH AJ, GOOD RA

Glomerular localisation and transport of aggregated proteins in mice
Lab. invest. 1967, 17 : 14 - 29

58 - MIGGLIORE PJ, ALEXANIAN R

Monoclonal gammapathy in human neoplasia
Cancer, 1968. 1127 - 1131

59 - MILNE MD

Renals in volvement in general desease. In Dak Black renal desease.
1 vol. Oxford 1962, Beack well edit. P 463

60 - MOREL-MAROGER L, VERROUST P

Glomerular lesions in depproteinemias
Kidney International, 1974, 5, 4

61 - MÜLLER-EBERHARD HJ

Complement
Ann. Rev. Bioch. 1969, 39, 389 - 414

62 - MÜLLER-EBERHARD HJ

Le système du complement et les glomerulonéphrites
Actual Nephrol hôp. Necker Flammarion ed. 1974 : 59 - 68

63 - MÜLLER-EBERHARD HJ, GÖTZE D

C3 pro activator convertase and its mode of action
J. Exp. Med. 1972, 135 : 1003 - 1008

64 - MÜLLER-EBERHARD HJ

Mechanism of inactivation of the third component of human complement (C'3) by cobra venom
Fed. Proc. 1967, 26. 744

65 - ORLANDO J, MARTELO MD, DUANE R, SCHULTZ Ph D, VICTOR PARDO MD, ELISEO PEREZ - STABLE MD

Immunologically - Mediated renal desease in waldenstrom's macro-globulinemia
Am. J. Med, 1975, 58 : 567 - 575

66 - OSLER AG, OLIVEIRA B, SHIN HS, SANDBERG Al

The fixation of guinea pig complement by Y1 and Y2 immuneglobulins
J. Immunol 1969, 102 : 269 - 2èl

67 - OSSERMANN EF

Plasma cell myeloma 11. Clinical aspects
New. Engl. J. Med. 1959, 261, 1006

68 - PENSKY J, HINZ CH, TODD EW, WEDGWOOD RJ, BOYER JT, LEPOW IH

Properties of highly purified human properdin
J. Immunol 1968, 100, 142

69 - PERRIN LH, LAMBERT PH, LAGRUE E, AUDERSET MJ, MECKNIK FM

Activation du complement dans les glomerulonéphrites membrano - prolifératives
J. Urol. Néphrol, 1973, 79, 9

70 - PETERS IK, WILLIAMS DG

Complement et glomerulonéphrite membrano proliférative
Actual. Néphrol? hôp. Necker Flammariond ed. 1974, 119 - 129

71 - PICK AI, OSSERMAN EF

Amyloidosis associated with plasma cell dyscrasies
In : Proccadings of symposium on amyloidosis, groningen, 1967, 1 vol. Amsterdam 1968. Excerpta medica Foundation ed. p. 100

72 - PILLEMER L, BLUM L, LEPOW IH, ROSS OA, TODD EW, WARDLAW AD

The properdin system and immuty. Demonstration and isolation of a new protein, properdin and its role in immune phenoma
,Science, 1954, 120 279

73 - ROQUES CF, AMIGUES H, FOURNIE A, FRUFFIL R, ABBAL M

Polyarthrite rhumatoïde d'évolution maligne avec syndrome de Sjögren, immunoglobuline monoclonale et glomerulite
New Presse Med, 1974, 5, 4

74 - ROSSMAN P, HORNYCH A, ENGLIS M

Histologie und ultrastrultrer Kristalloider Finlagerungen in den Podocyten bei Paraproteinämie
Virchoros Arch. path ant. 1968, 344, 151

75 - RUDDY S, GIGLI I, AUSTEN KF

The complement system in man
New Engl. J. Med. 1972, 287

76 - RULEY JE, FORRISTAL J, DAVIS NC, ANDRES C, WEST CD

Hypocomplementemia of mempranoproliferative nephrites. Dependance of the nephritic factor reaction on properdin Factor B
J. Clin. Invest. 1973, 52, 896 - 904

77 - SALMON E, SELIGMANN M

B-cell. neoplasia in man
Lancet, 1974, 2, 1230

78 - SANCHEZ LM, DOMZ CA

Renal patterns in myeloma
Ann. I ter. med. 1960. 52. 44

79 - SELIGMANN M, BROUET JC

Antibody activity of human myeloma globulins
Sem. in hematology 1973, 10, 2

80 - SOBEL A,

Contribution à l'étude des glomerulonephrites chroniques primitives hypocomplementaires
Thèse Paris 1973

81 - SOBEL A, BOKISCH VA, MULLER-EBERHARD HJ

Ciq deviation test for the detection of immune complexes, aggregates of IgG and bacterial products in human serum
J. Exp. Med. 1975, 142, 139, 151

82 - SPITZER RE, VALLOTA EH, FORRISTAL J, SUDORA E, STITZEL A, DAVIS NC, WEST CD

Serum C3 Lytic system in patients with glomerulonephrites
Science,1969, 164, 436 - 437

83 - THOMPSON RA

C 3 Inactivating factor in the serum of a patient with chronic hypocomplementic proliferative glomerulonephrites
Immunology 1972, 22 : 147 - 158

84 - THOMPSON RA

IgG3 Levels in patients with chronic membranoproliferative glomerulonephrites
Brit. Med. J 1972, I, 282 - 284

85 - VALLOTA EH, SPIEGELBERG HL, FORRISTAL J, WEST CD, MULLER-EBERWARD HJ

C3 nephritic factor from plasma of a patient with chronic glomerulonephritis and lypocomplementemia = isolation and characterization
J. Clin. Invest. 1973 - 72, 86

86 - VALLOTA EH, GOTZE O, SPIEGELBERG HL, FORRISTAL J, WEST CD, MULLER-EBERHARD HJ

A serum factor in chronic hypocomplementemia nephritis distinc from immunoglobulins and activating the alternate pathway of complement
J. Exp. Med. 1974 - 139

87 - VASSAR PS, CULLING CFA

Fluorescent amyloid staining of costs in myeloma nephrosis
Arch. Path. 1962, 73, 59

88 - VERROUST P

Contribution à l'étude des lésions glomenulaires des gammapathies monoclonales et des cryoglobulinemies IgG - IgM
Thèse Paris 1971

89 - VERROUST P, MERY J Ph, MOREL-MAROGERL, CLAUVEL JP, RICHET G

Les lésions glomerulaires des gammapathies monoclonales et des cryoglobulinémies mixtes IgG - IgM
Actual Nephrol. Hôp. Necker Flammarion ed. 1971

90 - WALDENSTROM J

Studies on conditions associated with disturb gammaglobulin formation
Harvey lect. 1961, 56, 211-231

91 - WEHNER H, FEURER F, WEHNER I

Histometrical glomerular studies on the kidney in multiple myeloma and in acute membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis)
Path. europ 1971, 6 4, 422-432

92 - WEST CD

Membrano proliferative hypocomplementemic glomerulonephrites
Nephron 1973, 11 . 134

93 - WEST CD, MAC ADAMS AJ, MAC CONUILLE JM, DAVIS NC, HOLLAND NH

Hypocomplementemic and nomocomplementemic percistant (chronic) glomerulonephritis, clinical and pathologic characteristics
J. Pediat, 1965, 67. 1089 - 1109

94 - WILLIAMS RC, BAILLY RL, HOWE RB

Studies of "benign" Serum M components
Am. J. Med. Sci. 1969, 257 - 275

95 - ZLOTNICK A, ROSENMANN E

Renal pathologic findings associated with monoclonal gammapathies
Arch. Intern. Med. 1975, 135 - 40 - 45

96 - ZUBLER RH, LANGE G, LAMBERT PH, MIESCHER PA

Detection of immune complexex in unheated sera by modified 125 I-Clq binding test. Effect of heating on the binding of Clq by immune complexes and application of the test to Systemic Lupus erythematosus
J. Immunol. 1976, 116 : 232 - 235

ADDITIF

97 - RIFLE G, GENIN R, CHALOPIN J M

Glomerulonéphrite membrano-proliférative hypo complementaire au cours d'un myélome
New Presse méd. 1976, 5, 437 - 438